

BARBARA PONTES CERQUEIRA UZEL

**ESTUDO COMPARATIVO RANDOMIZADO CEGO
PARA AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA
DA INFILTRAÇÃO INTRALESIONAL
COM MINOXIDIL 0,5% *VERSUS* PLACEBO
NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENETICA FEMININA**

BRASÍLIA, 2013

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

BARBARA PONTES CERQUEIRA UZEL

**ESTUDO COMPARATIVO RANDOMIZADO CEGO
PARA AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA
DA INFILTRAÇÃO INTRALESIONAL
COM MINOXIDIL 0,5% *VERSUS* PLACEBO
NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA FEMININA**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Izelda Maria Carvalho Costa

**BRASÍLIA
2013**

BARBARA PONTES CERQUEIRA UZEL

**ESTUDO COMPARATIVO RANDOMIZADO CEGO
PARA AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA
DA INFILTRAÇÃO INTRALESIONAL
COM MINOXIDIL 0,5% *VERSUS* PLACEBO
NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENETICA FEMININA**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em: 09 de Dezembro de 2013.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Izelda Maria Carvalho Costa - Presidente

Professora Adjunta de Dermatologia pela Universidade de Brasília
Professora do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde do Hospital Universitário de Brasília

Prof^a. Dr^a. Ivonise Follador – Membro

Doutora pela Faculdade de Medicina da Bahia
Médica Preceptora e Supervisora da Residência Médica em Dermatologia do Hospital Universitário Prof^o. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia

Prof^a. Dr^a. Bogdana Victória Kadunc – Membro

Doutora pela Universidade de São Paulo
Professora Orientadora do Programa de Pós-Graduação do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

Prof^a. Dr^a. Carmen Déa Ribeiro de Paula – Suplente

Doutora pela Universidade de Brasília
Professora Orientadora do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

À Dra. Izelda, por ter acolhido a mim e a um projeto tão desafiador, com tamanha confiança. E por seu exemplo de amor e dedicação aos pacientes do ambulatório de pediatria.

A toda minha equipe do Inderma, especialmente Dani, Carla e Luciana, sem as quais não conseguiria ter realizado essa pesquisa, não apenas pelo suporte com as pacientes, mas pela torcida e apoio emocional.

Às queridas pacientes que aceitaram participar desse estudo e se mantiveram firmes até o final.

Aos colegas que colaboraram comigo para a realização desse estudo, Dr. Gustavo Takano e minha querida amiga, Dra. Juliana Cabral. Não seria possível concluir um protocolo tão complexo sem a participação e o apoio fundamentais de vocês.

Aos colegas Ciro, Orlando e Kleyton, por me apontarem “o caminho das pedras” no início do programa de mestrado e à doce Patrícia Shu, por suas valiosas dicas no final.

Aos amigos preciosos cujos nomes não preciso citar porque sabem quem são. Sei da torcida de cada um e do sacrifício por não estarmos juntos em vários momentos. Agradeço pelo amor e compreensão. Agradeço pela confiança e pelo enorme carinho nas horas mais difíceis.

À minha tia Jô e a Josefa, por cuidarem de mim e da minha casa, sempre.

À minha família, meus pais e irmãos por serem a coisa mais preciosa que possuo e por, mesmo estando tão longe, estarem sempre tão perto.

Ao Zé, pelo tempo que ficou ao nosso lado.

Ao meu marido Ricardo, porque não há uma única conquista em minha vida que não seja dedicada a você. Pelo seu amor, companheirismo, incentivo, admiração e, muitas vezes, renúncia.

À Deus, por me abençoar com mais do que jamais imaginei.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original”.

(A. Einstein)

RESUMO

Introdução: A alopecia androgenética feminina (AAGF) é a principal causa de alopecia entre as mulheres. Apesar de representar uma fonte de estresse significativa, gerando grande impacto negativo na qualidade de vida, a AAGF ainda não conta com o tratamento ideal. Embora o minoxidil em solução tópica 2% ou 5% seja a principal droga no arsenal terapêutico, a adesão ao tratamento é, via de regra, insatisfatória. A infiltração intralesional tem sido citada de forma anedótica como uma alternativa de tratamento eficaz, que oferece resultados mais rápidos, aumentando a adesão ao tratamento. **Objetivos:** Avaliar a eficácia e o perfil de segurança da infiltração intralesional com solução de minoxidil 0,5% no tratamento da AAGF. **Métodos:** Em um estudo de intervenção, paralelo, randomizado, cego, 58 pacientes do sexo feminino entre 18 e 65 anos diagnosticadas com AAGF através de critérios clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos, foram submetidas a sessões semanais de infiltração intralesional com minoxidil ou placebo, durante 10 semanas. Um grupo recebeu aplicações de minoxidil 0,5%/02ml e o outro recebeu aplicações de placebo (soro fisiológico 0,9%/02ml). Índice *terminal:vellus* (T:V), percentual de fios anágenos, telógenos e distróficos, densidade capilar e número total de fios, além de um questionário de autoavaliação foram realizados antes e 06 semanas após as aplicações, como métodos de avaliação da resposta ao tratamento. **Resultados:** No grupo tratado, o índice T:V aumentou em uma média de 2,6 para 3,8 ($p < 0,001$) e o percentual de anágenos em uma média de 69,9% para 78,5% ($p = 0,048$). Já o percentual de telógenos decresceu de 21,1% para 16,1%, enquanto no grupo que recebeu placebo, tal quantitativo elevou-se de 18,4% para 21,0% ($p = 0,044$). Entre as pacientes tratadas, 69,7% consideraram que houve diminuição na queda dos cabelos ($p = 0,028$) e 50% consideraram que houve algum grau de melhora no volume ($p = 0,021$), enquanto no GP, 25% consideraram que houve piora no volume. Apenas 03 (5,6%) pacientes apresentaram cefaléia e não foram documentados efeitos adversos sérios, nem hipertricose. **Conclusão:** A infiltração intralesional com minoxidil a 0,5% mostrou-se superior ao placebo no tratamento da AAGF. E ainda, apresentou-se como um tratamento bem tolerado e com bom perfil de segurança.

Palavras-chave: alopecia androgenética feminina (AAGF); infiltração intralesional; minoxidil.

ABSTRACT

Introduction: Female androgenetic alopecia (FAGA) is the leading cause of alopecia in women. Though a significant source of stress, generating large negative impact on quality of life FAGA still lacks the ideal treatment. Despite the minoxidil topical solution 2% or 5% is the main drug in the therapeutic arsenal, adherence to treatment is usually unsatisfactory. The intralesional injection has been cited in anecdotal form as an alternative effective treatment that offers faster results, increasing treatment compliance. **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of intralesional injection with 0.5% minoxidil solution in the treatment of FAGA. **Methods:** In an parallel interventional, randomized, single-blinded study, 58 female patients between 18 and 65 years diagnosed with FAGA by clinical, dermoscopic and histopathological criterias, underwent intralesional injection sessions weekly for 10 weeks. One group received applications of minoxidil 0.5% / 02ml and other received 0.9% saline / 02ml. Terminal to vellus ratio (T:V), percentage of anagen, telogen and dystrophic, hair density and total hair count, and a self-assessment questionnaire were performed before and 06 weeks after treatment for assessment. **Results:** In the minoxidil group, the T:V ratio increased from 2.6 to 3.8 ($p < 0.001$) and percent of anagen on average 69.9% to 78.5 % ($p = 0.048$). The percentage of telogen decreased from 21.1% to 16.1%, whereas in the placebo group this number increased from 18.4 % to 21.0 % ($p = 0.044$). Among the treated patients, 69.7% felt that there was a decrease in hair loss ($p = 0.028$) and 50% felt that there was some improvement in volume ($p = 0.021$), while in GP, 25% considered that worsened hair density. Only 03 (5.6%) patients had headache and no serious adverse effects have been documented, or hypertrichosis. **Conclusion:** The intralesional injection with 0.5% minoxidil was superior to placebo in the treatment of FAGA. Furthermore, proved to be a well-tolerated treatment and good safety profile.

Keywords: female androgenetic alopecia (FAGA), intralesional injection, minoxidil.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------|---|-----|
| Figura 1 - | O ciclo capilar..... | 26 |
| Figura 2 - | Classificação de Hamilton..... | 37 |
| Figura 3 - | Classificação de Ludwig..... | 38 |
| Figura 4 - | Ludwig/Olsen (<i>Christmas Tree Pattern</i>)..... | 38 |
| Figura 5 - | Estrutura química do minoxidil e minoxidil sulfato..... | 45 |
| Figura 6 - | Achados tricoscópicos encontrados..... | 83 |
| Figura 7 - | Comparação fotográfica dos resultados, grupo Minoxidil..... | 111 |
| Figura 8 - | Comparação fotográfica dos resultados, grupo Placebo..... | 111 |
| Figura 9 - | Comparação fotográfica dos resultados, grupo Placebo..... | 111 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|--------------|--|-----|
| Gráfico 1 - | Relação entre o poder do teste e a diferença detectável das medidas da variável..... | 68 |
| Gráfico 2 - | Relação entre o poder do teste e tamanho amostral de cada grupo para detectar uma diferença de 10%..... | 69 |
| Gráfico 3 - | Distribuição da idade, segundo os grupos..... | 74 |
| Gráfico 4 - | Distribuição da fototipo, segundo os grupos..... | 75 |
| Gráfico 5 - | Distribuição do estado civil, segundo os grupos..... | 76 |
| Gráfico 6 - | Densidade da idade de início de doença, segundo os grupos..... | 77 |
| Gráfico 7 - | Distribuição do tempo de doença, segundo os grupos..... | 78 |
| Gráfico 8 - | Distribuição das queixas principais, segundo os grupos..... | 79 |
| Gráfico 9 - | Distribuição do histórico familiar, segundo os grupos..... | 81 |
| Gráfico 10 - | Distribuição dos sintomas, segundo os grupos..... | 81 |
| Gráfico 11 - | Distribuição da ferritina categorizada, segundo os grupos..... | 85 |
| Gráfico 12 - | Distribuição da vitamina D, segundo os grupos..... | 86 |
| Gráfico 13 - | Densidade do zinco, segundo os grupos..... | 87 |
| Gráfico 14 - | Diagrama de caixas do percentual de anágenos, segundo os grupos..... | 97 |
| Gráfico 15 - | Diagrama de caixas do percentual de telógenos, segundo os grupos..... | 98 |
| Gráfico 16 - | Diagrama de caixas do percentual de distróficos, segundo os grupos..... | 98 |
| Gráfico 17 - | Diagrama de caixas do índices T:V fronto-parietal, segundo os grupos..... | 99 |
| Gráfico 18 - | Diagrama de caixas da densidade capilar, segundo os grupos.... | 103 |
| Gráfico 19 - | Diagrama de caixas do número total de fios, segundo os grupos..... | 103 |
| Gráfico 20 - | Densidade dos pacientes em relação à mudança no volume após o tratamento, segundo os grupos..... | 104 |
| Gráfico 21 - | Densidade dos pacientes em relação à diminuição da queda de cabelo após o tratamento, segundo os grupos..... | 105 |

| | |
|--|-----|
| Gráfico 22 - Evolução das médias da pressão arterial sistólica, segundo os grupos e momento da medição..... | 106 |
| Gráfico 23 - Evolução das médias da pressão arterial diastólica, segundo os grupos e momento da medição..... | 106 |
| Gráfico 24 - Evolução das médias da frequência cardíaca, segundo os grupos e momento da medição..... | 107 |
| Gráfico 25 - Densidade da escala de dor, segundo os grupos..... | 109 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabela 1 - | Medidas de resumo da idade das pacientes, segundo grupos e total..... | 74 |
| Tabela 2 - | Medidas de resumo da idade de início das pacientes, segundo grupos e total..... | 76 |
| Tabela 3 - | Distribuição das idades categorizadas em relação à classificação de Ludwig, segundo os dois grupos..... | 82 |
| Tabela 4 - | Distribuição (e percentual em relação ao total) dos achados dermatoscópicos, segundo grupos e total..... | 83 |
| Tabela 5 - | Distribuição das idades categorizadas em relação à presença de Sinal Peripilar, segundo os grupos..... | 84 |
| Tabela 6 - | Distribuição das idades categorizadas em relação à presença de Favo-de-Mel, segundo os grupos..... | 84 |
| Tabela 7 - | Coeficientes de correlação de Spearman e seus respectivos p-valores dos testes para a correlação significativa..... | 84 |
| Tabela 8 - | Medidas de resumo da ferritina das pacientes, segundo grupos e total..... | 85 |
| Tabela 9 - | Medidas de resumo da vitamina D das pacientes, segundo grupos e total..... | 86 |
| Tabela 10 - | Estatística do teste Mann-Whitney e seus respectivos p-valores para comparação entre os grupos placebo e Minoxidil.. | 88 |
| Tabela 11 - | Estatística do teste qui-quadrado e seus respectivos p-valores para comparação entre os grupos placebo e Minoxidil..... | 89 |
| Tabela 12 - | Medidas de resumo do percentual de fios anágenos, segundo grupos e total..... | 90 |
| Tabela 13 - | Medidas de resumo do percentual de fios telógenos, segundo grupos e total..... | 90 |
| Tabela 14 - | Medidas de resumo do percentual de fios distróficos, segundo grupos e total..... | 90 |
| Tabela 15 - | Distribuição do índice T:V fronto-parietal antes do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos..... | 92 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabela 16 - | Distribuição do índice T:V Occipital antes do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos..... | 92 |
| Tabela 17 - | Medidas de resumo do índice T:V (numérico) das pacientes, segundo grupos e total..... | 93 |
| Tabela 18 - | Medidas de resumo do índice T:V (numérico) occipital das pacientes, segundo grupos e total..... | 93 |
| Tabela 19 - | Medidas de resumo da densidade capilar, segundo grupos e total..... | 94 |
| Tabela 20 - | Medidas de resumo da densidade capilar antes do tratamento, segundo a faixa etária..... | 94 |
| Tabela 21 - | Medidas de resumo do número total de fios das pacientes, segundo grupos e total..... | 94 |
| Tabela 22 - | Estimador de diferenças em diferenças para avaliação da eficácia do tratamento..... | 95 |
| Tabela 23 - | Medidas de resumo do % de anágenos, segundo grupos e total..... | 97 |
| Tabela 24 - | Medidas de resumo do % de telógenos, segundo grupos e total..... | 97 |
| Tabela 25 - | Medidas de resumo do índice T:V (numérico) das pacientes, segundo grupos e total..... | 99 |
| Tabela 26 - | Distribuição do índice T:V antes do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos..... | 100 |
| Tabela 27 - | Distribuição do índice T:V depois do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos..... | 100 |
| Tabela 28 - | Coeficientes de correlação de Spearman e seus respectivos p-valores dos testes para a correlação significativa..... | 101 |
| Tabela 29 - | Medidas de resumo da densidade capilar, segundo grupos e total..... | 102 |
| Tabela 30 - | Medidas de resumo do número total de fios das pacientes, segundo grupos e total..... | 102 |
| Tabela 31 - | Percepção dos pacientes em relação à mudança no volume após o tratamento..... | 104 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabela 32 - | Percepção dos pacientes em relação à diminuição da queda de cabelo após o tratamento..... | 105 |
| Tabela 33 - | Medidas de resumo da pressão sistólica, segundo grupos e total..... | 108 |
| Tabela 34 - | Medidas de resumo da pressão diastólica, segundo grupos e total..... | 108 |
| Tabela 35 - | Medidas de resumo da frequência cardíaca, segundo grupos e total..... | 108 |
| Tabela 36 - | Distribuição da indicação de efeitos adversos, segundo os grupos..... | 110 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|--|
| AAG | - Alopecia Androgenética |
| AAGF | - Alopecia Androgenética Feminina |
| AAGM | - Alopecia Androgenética Masculina |
| AAI | - Alopecia Areata Icógnita |
| ACCC | - Alopecia Central Centrífuga Cicatricial |
| ACTH | - Hormônio Adrenocorticotrófico |
| AFF | - Alopecia Fibrosante Frontal |
| ANIVISA | - Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| APF | - Alopecia Padrão Feminino |
| AR | - Receptor Androgênico |
| BMP | - Proteínas Morfogênicas do Osso |
| BRE | - Bainha Radicular Externa |
| BRI | - Bainha Radicular Interna |
| CAG | - Citosina, Adenina, Guanidina |
| CGC | - Citosina, Guanidina, Citosina |
| DC | - Densidade Capilar |
| DHT | - Dihidrotestosterona |
| DNA | - Ácido Desoxirribonucléico |
| ECT | - Eflúvio Telógeno Crônico |
| EDA | - Ectodisplasina |
| EDAR | - Receptor da ectodisplasina |
| ER β | - Receptor Estrogênico Beta |
| EUA | - Estados Unidos da América |
| FC | - Frequência Cardíaca |
| FDA | - <i>Food and Drug Administration</i> |
| FGF | - Fator de Crescimento do Fibroblasto |
| FP | - Folículo Piloso |
| FPHL | - <i>Female Pattern Hair Loss</i> |
| HC | - Haste Capilar |
| K4 | - queratina 4 |

| | |
|----------------|---|
| K6 | - queratina 6 |
| K6 | - Queratina 6 |
| LED | - <i>Light-Emitting Diode</i> (Laser de Baixa Potência) |
| NTF | - Número Total de Fios |
| PA | - Pressao Arterial |
| PD | - Papila Dérmica |
| PFM | - Pigmentação em “Favo-de-Mel” |
| PRP | - Plasma Rico em Plaquetas |
| PtA | - Pontos Amarelos |
| RG | - Registro Geral |
| RNA | - Ácido Ribonucléico |
| Shh | - <i>Sonic Hedgehog</i> |
| SPP | - Sinal Peripilar |
| T | - Testosterona |
| T:V | - Índice Terminal: Vellus |
| TCLE | - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TGF- β 2 | - Fator de Transformação do Crescimento Beta 2 |
| T _L | - Testosterona Livre |
| UPS | - Unidade Pilossebácea |
| VDR | - Receptor da Vitamina D |
| VEGF | - Fator de Crescimento do Endotélio Vascular |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 19 |
| 1.1 REVISÃO DA LITERATURA..... | 20 |
| 1.1.1 O Cabelo..... | 20 |
| 1.1.1.1 O Cabelo na História da Humanidade | 20 |
| 1.1.1.2 O Ciclo Capilar | 22 |
| 1.1.1.2.1 Fases do Ciclo Capilar | 23 |
| 1.1.2 Alopecia Androgenética Feminina | 27 |
| 1.1.2.1 Histórico..... | 27 |
| 1.1.2.2 Conceito | 28 |
| 1.1.2.3 Sinonímia..... | 29 |
| 1.1.2.4 Epidemiologia | 30 |
| 1.1.2.5 Fisiopatologia | 31 |
| 1.1.2.5.1 Papel dos Andrógenos | 32 |
| 1.1.2.5.2 Fatores Genéticos | 34 |
| 1.1.2.5.3 Outros Fatores | 34 |
| 1.1.2.6 Quadro Clínico e Classificação..... | 36 |
| 1.1.2.7 Impacto Psicológico..... | 39 |
| 1.1.2.8 Diagnóstico..... | 39 |
| 1.1.2.9 Diagnóstico Diferencial | 42 |
| 1.1.2.10 Tratamento | 42 |
| 1.1.3 Mesoterapia | 45 |
| 1.1.3.1 Histórico..... | 45 |
| 1.1.3.2 Mecanismo de Ação | 48 |
| 1.1.3.3 Técnicas de Aplicação..... | 49 |
| 1.1.3.4 Mesoterapia Capilar | 50 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 53 |
| 3 OBJETIVOS | 55 |
| 3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS | 56 |
| 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS..... | 56 |
| 4 MÉTODOS | 57 |
| 4.1 TIPO DE ESTUDO..... | 58 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2 LOCAL DO ESTUDO | 58 |
| 4.3 DURAÇÃO DO ESTUDO | 58 |
| 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 58 |
| 4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 59 |
| 4.6 CRITÉRIOS PARA INTERRUPTÃO DO PROTOCOLO..... | 59 |
| 4.7 AVALIAÇÃO DAS PACIENTES | 60 |
| 4.7.1 Ficha Clínica | 60 |
| 4.7.1.1 Idade..... | 60 |
| 4.7.1.2 Estado Civil..... | 60 |
| 4.7.1.3 Fototipo..... | 61 |
| 4.7.1.4 Queixa Principal | 61 |
| 4.7.1.5 Idade de Início da Alopecia | 61 |
| 4.7.1.6 Tempo de Doença | 61 |
| 4.7.1.7 História Familiar..... | 62 |
| 4.7.1.8 Sintomas Associados | 62 |
| 4.7.2 Exame Dermatológico..... | 62 |
| 4.7.3 Exames Complementares..... | 63 |
| 4.7.3.1 Avaliação Bioquímica | 63 |
| 4.7.3.2 Dermatoscopia do couro cabeludo (Tricoscopia) | 63 |
| 4.7.3.3 Tricograma digital (TrichoScan®) | 64 |
| 4.7.3.4 Tricograma | 64 |
| 4.7.3.5 Biópsia..... | 65 |
| 4.7.4 Questionário de Autoavaliação | 66 |
| 4.7 RANDOMIZAÇÃO..... | 66 |
| 4.9 PROTOCOLO DE TRATAMENTO..... | 67 |
| 4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 68 |
| 4.10.1 Plano Amostral..... | 68 |
| 4.10.2 Análise dos Dados | 69 |
| 4.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... | 70 |
| 5 RESULTADOS..... | 72 |
| 5.1 PERFIL DAS PACIENTES – DADOS DESCRITIVOS (PLACEBO versus MONOXIDIL)..... | 73 |
| 5.1.1 Número de Sujeitos | 73 |
| 5.1.2 Idade..... | 73 |

| | |
|--|------------|
| 5.1.3 Fototipo..... | 74 |
| 5.1.4 Estado Civil..... | 75 |
| 5.1.5 Idade de Início e Tempo de Doença..... | 76 |
| 5.1.6 Queixa Principal..... | 78 |
| 5.1.7 História Familiar..... | 79 |
| 5.1.8 Sintomas Associados..... | 80 |
| 5.1.9 Classificação..... | 81 |
| 5.1.10 Achados Dermatoscópicos..... | 82 |
| 5.1.11 Valores de Ferritina por Grupo..... | 84 |
| 5.1.12 Valores de Vitamina D por Grupo..... | 86 |
| 5.1.13 Valores de Zinco por Grupo..... | 87 |
| 5.1.14 Achados Anatomopatológicos..... | 87 |
| 5.1.14.1 Inflamação..... | 87 |
| 5.1.14.2 Índice T:V Occipital..... | 88 |
| 5.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DE DESFECHO PRÉ-TRATAMENTO (PLACEBO versus MONOXIDIL)..... | 89 |
| 5.2.1 Achados do Tricograma..... | 89 |
| 5.2.2 Índice T:V Fronto-Parietal..... | 90 |
| 5.2.3 Densidade Capilar e Número Total de Fios..... | 93 |
| 5.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DE DESFECHO PÓS-TRATAMENTO (PLACEBO versus MONOXIDIL)..... | 95 |
| 5.3.1 Achados do Tricograma..... | 96 |
| 5.3.2 Índice T:V Fronto-Parietal..... | 98 |
| 5.3.3 Densidade Capilar e Número Total de Fios..... | 101 |
| 5.3.4 Questionário de Autoavaliação..... | 103 |
| 5.4 PERFIL DE SEGURANÇA..... | 105 |
| 5.4.1 Análise da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca..... | 105 |
| 5.4.2 Análise da Escala de Dor..... | 109 |
| 5.4.3 Análise dos Efeitos Adversos..... | 109 |
| 5.4.4 Avaliação Fotográfica..... | 110 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 112 |
| 6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS..... | 114 |
| 6.1.1 Perfil das pacientes..... | 114 |
| 6.2 ANÁLISE DOS ACHADOS PRÉ-TRATAMENTO..... | 117 |

| | |
|--|------------|
| 6.2.1 Achados Laboratoriais | 117 |
| 6.2.2 Achados Dermatosc6picos | 118 |
| 6.2.3 Achados Histopatol6gicos..... | 119 |
| 6.3 AN6LISE DOS ACHADOS P6S-TRATAMENTO | 121 |
| 7 CONCLUS6ES | 126 |
| 8 PERSPECTIVAS..... | 128 |
| 9 REFER6NCIAS..... | 130 |
| ANEXOS | 143 |
| ANEXO 1..... | 144 |
| ANEXO 2..... | 145 |
| ANEXO 3..... | 146 |
| AP6NDICES | 147 |
| AP6NDICE A | 148 |
| AP6NDICE B | 151 |
| AP6NDICE C | 153 |
| AP6NDICE D | 155 |
| AP6NDICE E | 156 |

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 O Cabelo

1.1.1.1 O Cabelo na História da Humanidade

Historicamente, os cabelos sempre exerceram um papel fundamental na vida do ser humano, seja como uma forma de expressar um estilo de vida, seja como um modo de estabelecer uma relação com o meio social; os cabelos sempre foram cultuados desde a Antiguidade e em todas as sociedades.

À função biológica básica de controle térmico da calota craniana, protegendo-a contra o frio, o calor e a radiação ultravioleta, se somam uma gama de atributos psicossociais que a presença ou ausência dos cabelos pode infringir a homens e mulheres (1,2).

As escavações arqueológicas, que permitiram o estudo de múmias egípcias de várias dinastias revelaram os hábitos das classes nobres daquela sociedade com relação aos seus cabelos: tranças falsas e perucas eram comumente utilizadas para indicar hierarquia, determinada afiliação religiosa ou disfarçava áreas de calvície em pessoas idosas (3).

Símbolo de virilidade, beleza e sedução, a presença de cabelos fartos é sempre associada à ideia de sucesso e poder. De modo contrário, a ausência de cabelos remete à submissão, renúncia ou fraqueza. Exemplo clássico é do personagem bíblico Sansão, que, enquanto possuía cabelos fartos e longos, era invencível, e ao ter os cabelos cortados, perde sua força e é derrotado. Já o ritual budista de manter os cabelos dos monges raspados é um sinal de humildade e desapego, separando o profano do sagrado (1,4).

Em várias comunidades, os cabelos tinham um significado espiritual, pois, a comunicação entre a alma de uma pessoa e os deuses se dava através dos cabelos.

Nestas, o papel social dos cabelos era tão grande que, pelo estilo de penteado, era possível se identificar o local de nascimento, o clã ao qual pertencia, o estado civil, a idade, a ocupação e as condições socioeconômicas do indivíduo (5,6)

Para as mulheres, a relação com os cabelos sempre envolveu uma complexidade ainda maior. A marcante associação entre a aparência dos cabelos e a sexualidade produziu uma dicotomia que persistiu ao longo da história, nas mais diversas sociedades. Se por um lado os cabelos representam uma arma de sedução que pode ser manipulada pela mulher de acordo com sua vontade, por outro lado, exatamente por expressar tal poder, em vários momentos da história e em muitas comunidades, as mulheres se viram obrigadas a renunciar àquele poder, escondendo, encurtando ou mesmo raspando os cabelos (4,6).

Como exemplo tem-se que na Idade Média, durante a Inquisição, as mulheres ruivas eram perseguidas como bruxas pela Igreja Católica e, ainda nos dias atuais, ao entrar para a vida religiosa, mulheres têm seus cabelos cortados e cobertos por um véu para demonstrar despojamento da vaidade. Nas comunidades islâmicas, as mulheres são obrigadas a se cobrir com o *hijab* para esconder a beleza dos cabelos e não despertar os desejos carnis dos homens, seguindo os preceitos do Alcorão. (4). Mulheres judias hassídicas raspam seus cabelos ao se casarem e passam a utilizar perucas ou lenços para o resto da vida (4). Paradoxalmente, a manutenção de cabelos longos e vistosos também pode ser interpretada como um ato de submissão. Na Roma Antiga, as prostitutas eram obrigadas a manter cabelos longos e loiros (com uso de perucas) para serem identificadas como tal (7,8).

A função social exercida pelo cabelo parece ter se amplificado ao longo da história, sobretudo, para as mulheres, em que a dimensão de sua feminilidade e até de traços de seu comportamento tendem a ser associados apenas à aparência dos seus cabelos. Estereótipos do tipo "loura-burra", "ruiva-apimentada" etc., são facilmente estabelecidos (8).

Jodi Manning conduziu um estudo na Western Connecticut State University, em que 197 estudantes universitários entre homens e mulheres, analisaram fotos de mulheres caucasianas e afro-americanas com diversos estilos de cabelos digitalmente modificadas. O objetivo do estudo era determinar se e quais traços de personalidade eram associados às mulheres, com base apenas na cor e comprimento dos cabelos (8). Os participantes eram solicitados a associar as imagens mediante alguns tipos de variáveis, tais como: feminilidade, atratividade,

confiança, felicidade, confiabilidade, inteligência, agressividade, simpatia – avaliados em uma escala de cinco pontos. Apesar das limitações metodológicas, aquele autor pôde chegar a alguns resultados específicos, a saber: mulheres de cabelos negros foram as que geraram mais estímulos positivos; as loiras foram consideradas menos inteligentes pela maioria dos participantes; as loiras de cabelos longos foram consideradas mais atraentes que loiras de cabelos curto etc. Também houve diferença nas avaliações realizadas por homens e mulheres para algumas variáveis, como, por exemplo, inteligência. No texto, Manning cita a antropóloga Rose Weitz que, em seu trabalho, *“Rapunzel’s Daughters: What Womens Hair Tell us About Women’s Lives”*, reitera que “o cabelo merece sua própria compreensão sociológica como parte essencial da identidade de muitas mulheres” (8).

Não é possível desvincular a autoestima e a autoconfiança de um indivíduo da sua autoimagem e do que este julga aparentar para a sociedade. O papel do cabelo em tal equação mostra-se como algo tão importante que é possível entender porque, ao longo da história, há tanto interesse e pesquisa sobre a referida temática. E ainda, entende-se porque é tão difícil lidar com sua perda.

1.1.1.2 O Ciclo Capilar

No ser humano, todos os Folículos Pilosos (FPs) são formados durante a embriogênese e, provavelmente, não há formação folículos *de novo* na vida adulta.

No entanto, o FP mantém um padrão de crescimento cíclico, desde a sua formação, que classicamente divide-se em uma fase de crescimento (anágena), uma fase de involução (catágena) e uma fase de repouso (telógena). Recentemente, estudos demonstraram outra fase relevante no ciclo capilar: a fase exógena, que corresponde ao período em que se tem uma queda da haste capilar (HC) (1,9,10,11,12,13).

Em todas as referidas fases, ocorrem atividades celulares específicas, muitas vezes, intensas, moduladas pela expressão de numerosos sinalizadores, citoquinas, hormônios e seus receptores, fatores de crescimento e seus receptores, enzimas, etc., em vias que tanto podem ser autócrinas quanto parócrinas, e que em muito se assemelham aos processos da foliculogênese (14).

Na maioria dos mamíferos, o ciclo capilar é sincronizado com todos os pêlos de uma determinada região, apresentando-se na mesma fase. No homem, cada FP está em uma fase diferente do ciclo biológico, em uma distribuição dita em mosaico (11). Tal mecanismo evita, por exemplo, que ocorra o eflúvio completo do couro cabeludo na fase exógena.

A Papila Dérmica (PD) tem um papel crucial na determinação do tamanho do bulbo do folículo anágeno; conseqüentemente, no diâmetro da haste e até no índice de crescimento do cabelo. Estudos de Cohen e Oliver foram fundamentais para demonstrar a importância da PD em fornecer o estímulo essencial para induzir o folículo a entrar na fase de crescimento (9). Embora não se conheça exatamente qual é o gatilho para a ocorrência de tal processo, sabe-se que há uma interação entre o epitélio folicular e o mesênquima via sinalizadores, como os da família Wnt e Shh. Stenn destaca seis teorias para a regulação do ciclo capilar, incluindo a teoria da morfogênese pela papila, e uma extensa lista de mediadores moleculares do ciclo capilar (11).

1.1.1.2.1 Fases do Ciclo Capilar

- 1) Fase anágena – cerca de 85% dos cabelos estão na fase anágena, cuja duração pode variar de 1 a 10 anos, sendo geneticamente determinada (9).

O objetivo fundamental do folículo anágeno é produzir e manter a Haste Capilar (HC). Tal processo envolve a proliferação de células germinativas do bulbo, a determinação das linhagens celulares e o processo de diferenciação terminal da haste (queratinização). O referido mecanismo se dá na PD, onde as células da matriz apresentam intensa atividade mitótica. A elevada expressão de Lef1 distingue as células da matriz das demais células epiteliais (11).

Ao final da fase de quiescência, células germinativas capilares (*hair germ*) e células tronco localizadas próximo à protuberância recebem a sinalização para migrarem para a PD. A partir daí, começa a se formar a matriz celular e todo processo subsequente que resultará na formação do pêlo terminal (1).

A fase anágena se subdivide em seis fases. Nas fases I-V, não há muita diferença entre os cabelos e os outros pêlos do corpo. A duração da fase VI irá determinar o tamanho da haste nos cabelos. Pelo menos oito linhagens de células já começam a se diferenciar e ser visualizadas a partir da fase III: BRE; camada companheira (*companion layer*); membrana de Henle; membrana de Huxley; cutícula da BRI; cutícula, córtex e medula da HC (11).

Faz-se importante destacar que alguns sinalizadores estão envolvidos na regulação da fase anágena, sobretudo, na sua iniciação, tais como: Fator de crescimento do fibroblasto 7 (FGF7), *Sonic hedgehog* (Shh), Fator de Transformação do Crescimento Beta 2 (TGF- β 2) e o receptor da vitamina D (VDR) (11,15).

- 2) Fase catágena – caracteriza-se pela rápida involução do FP, havendo uma parada no crescimento e pigmentação das células (11). Através da troca de sinais entre a matriz, PD e os elementos dérmicos circundantes, tem-se início um processo de apoptose programada e coordenada das células proliferativas da matriz (16). Supõe-se que a Bainha Radicular Externa (BRE), tenha um importante papel nessa fase do ciclo com a expressão do FGF5 (11).

Sabe-se que alguns fatores, tais como: estresse, agentes químicos, traumas locais e hormônios endógenos como, por exemplo, Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) e 17 β -estradiol, podem precipitar a fase catágena (11).

Morfologicamente, tem-se uma importante retração das células da matriz e uma diminuição significativa da PD que se encontra conectada ao bulbo apenas por uma fina camada de células, chamada de epitélio colunar acima, e pelo pedúnculo vascular abaixo. No final da fase catágena, a Bainha Radicular Interna (BRI) desaparece e a BRE envolve todo o bulbo (que está totalmente queratinizado), formando o saco epitelial (1).

Há um deslocamento do FP retraído, e da PD a ele ligada, no sentido da superfície da pele. O objetivo final da fase catágena é fazer com que esse maquinário possa se desfazer eficazmente da fibra capilar antiga e comece a se preparar para uma nova produção (1,11).

A duração da fase catágena é de apenas 02 a 03 semanas, e não mais do que 1% a 2% dos fios de cabelo encontram-se nessa fase.

- 3) Fase telógena – com duração média de 03 meses, a fase telógena é considerada como um período de quiescência, o que não significa que nenhuma atividade celular se processa nessa fase, mas não há significativa síntese de Ácido Desoxirribonucléico (DNA), Ácido Ribonucléico (RNA) ou proteínas semelhantes às produzidas na fase anágena (9).

Estruturalmente, o FP está reduzido a quase metade do seu tamanho e não se aprofunda além da derme superior. A PD está reduzida a um aglomerado de células ligadas ao FP apenas pela membrana hialina. A HC telógena (chamada de *club hair*) está totalmente queratinizada e tem o formato de clava. A BRI se desintegrou totalmente e a BRE se transformou no saco epitelial que envolve a clava (1,9,11).

Ao final da fase telógena, células progenitoras localizadas próximas à região do bulge, irão receber sinais oriundos do micrombiente folicular (PD, bainha fibrosa, e células do bulge K6 positivas) e do macroambiente folicular (fibroblastos dérmicos, e provavelmente rede vascular, neural e células do sistema imune) para migrarem até a DP e reiniciando o ciclo biológico do FP (1,16).

- 4) Fase exógena – Stenn definiu a fase exógena como:

[...] a fase do ciclo em que os sinais para o desprendimento da haste capilar são enviados e os processos para que esse desprendimento ocorra são iniciados e executados com êxito. A fase exógena termina quando o pêlo é liberado (17).

No homem, geralmente tal fase do ciclo se dá na transição entre a fase telógena e a fase anágena, de modo totalmente independente destas, embora possa haver a influência de umas sobre as outras (11,13). Diferente do conceito anterior de que a haste em crescimento (anágena) exerceria a função de empurrar o *club hair* para fora do FP através de uma ação puramente mecânica, estudos com modelos animais (12,16) tem demonstrado que há uma modulação específica para a referida fase, envolvendo proteases e moléculas de adesão, como, por exemplo, a desmogleína 3, no processo de clivagem do pêlo e seu desprendimento do saco epitelial (9,11).

É importante não confundir a fase telógena, que é de relativa quiescência do FP, com a fase exógena, onde se tem uma importante atividade celular. O pêlo telógeno não irá necessariamente cair, podendo ficar retido no FP por mais de um ciclo antes de entrar na fase exógena (11); um novo ciclo anágeno poderá recomeçar, mesmo com a permanência do *club hair* (em um compartimento separado, com seu próprio saco epitelial). (12,13,17).

Há uma grande relevância clínica na fase exógena. Primeiro, porque é a fase em que o paciente percebe a queda de cabelos; segundo, porque se tem observado que o FP pode seguir alguns caminhos, relacionados à fase exógena, que podem resultar em diminuição da densidade capilar. Um exemplo é o que ocorre quando, após o desprendimento da fibra capilar, o FP não entra em fase anágena, gerando um folículo vazio denominado “quenógeno”, que é fundamental na patogenia da Alopecia Androgenética (AAG) (1,9,11). Outro exemplo, é a entrada precoce do FP em fase exógena, que pode levar a um eflúvio telógeno imediato, conforme observado em alguns pacientes durante o uso de minoxidil (13).

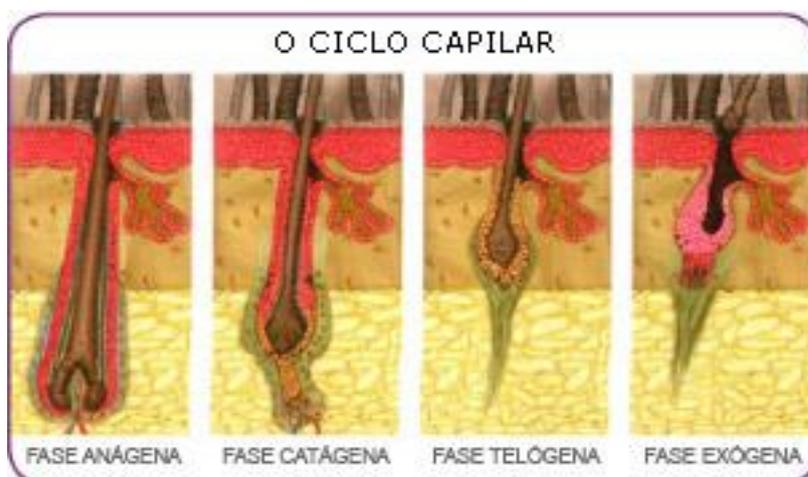


Figura 1 – O ciclo capilar (133).

1.1.2 Alopecia Androgenética Feminina

1.1.2.1 Histórico

A preocupação com a alopecia remonta à Antiguidade, e o temor da calvície não poupava faraós, imperadores ou reis.

Hipócrates (460-377 a.C.) não apenas tinha observado que os eunucos não ficavam calvos, como, na condição de médico, prescrevia receitas compostas por láudano, óleo de rosas, de linho ou de olivas verdes, aplicadas com massagens no couro cabeludo. Ainda no século XIX, eram comuns os tônicos milagrosos, como, por exemplo, o *Barry's Tricopherous*, cuja fórmula desenvolvida por um peruqueiro chamado Alexander Barry, continha 97% de álcool, 1,5% de óleo de rícino e 1% de cantárida, e prometia tratar a calvície e “fazer os cabelos crescerem grossos, longos e macios”(1,4).

A verdade é que somente em 1942, Hamilton, em um artigo seminal e visionário, comprovou que a AAG estava relacionada à ação dos andrógenos nos FPs de algumas áreas do couro cabeludo, em homens geneticamente predispostos (22). Em tal estudo, aquele autor avaliou 104 homens entre 20 e 69 anos, com insuficiência testicular (eunucos e orquidectomizados, antes e após a puberdade), concluindo, resumidamente, os seguintes aspectos: eunucos e homens castrados antes da adolescência não ficavam calvos; homens castrados após a adolescência ficam calvos em graus variáveis, mas não havia progressão da calvície após a castração; e, após instituir a terapia hormonal com testosterona, apenas os homens que tinham parentes calvos, desenvolviam calvície. Hamilton ainda analisou dados da literatura sobre alopecia em mulheres, atentando-se para as diferenças relacionadas à menor prevalência nestas, apontando para o papel protetor dos estrógenos. É interessante que, apesar de, pela primeira vez, encontrar uma causa bem estabelecida para a AAG, aquele autor teve a clareza – visionária para aquela época – de que:

[...] os andrógenos, provavelmente, não são o agente causal direto da alopecia mas apenas um membro - embora, frequentemente, muito efetivo - de uma família de causas remotas que afetam áreas específicas capazes de reagir de maneira especial (22).

A partir destas e de outras publicações, a AAG passou a ser compreendida como uma patologia que acometia homens e mulheres de forma diferente. O próprio Hamilton, em 1951, percebeu que as mulheres nunca tinham uma perda de cabelos tão avançada quanto os homens, segundo a própria classificação proposta (9,23). Ludwig, em 1977, também em um artigo seminal, propôs uma classificação específica para as mulheres (24).

No entanto, se os avanços na fisiopatologia da AAG eram promissores, os tratamentos ainda deixavam médicos e pacientes frustrados. No mesmo estudo em que descobre a relação entre a AAG e os andrógenos, Hamilton destaca alguns tratamentos em voga na época, com gonadotrofina coriônica extraída da urina da gestante, e uma fórmula com gordura de leão, hipopótamo, crocodilo e serpente (22). O primeiro transplante capilar foi realizado na década de 1950 (2) e o minoxidil, primeira terapia tópica comprovadamente eficaz para o tratamento da alopecia, só foi disponibilizado na década de 1980 (1).

1.1.2.2 Conceito

O termo “alopecia” vem do grego *alopekia*, que significa pelada ou *alopex*, raposa (23).

Trata-se de uma alopecia não cicatricial, progressiva, cuja principal característica clínica é a diminuição da densidade capilar na região, tipicamente na região central do couro cabeludo, que se dá em consequência da miniaturização dos fios (25,26,27).

1.1.2.3 Sinonímia

Ludwig, em 1977, propôs o nome “alopecia androgenética tipo feminino” para uma condição considerada como a apresentação da AAG masculina (AAGM) na mulher. No entanto, aquele autor reconheceu as óbvias diferenças clínicas entre as mesmas, a ponto de moldar uma classificação à parte para as mulheres (24).

Desde então, muitos termos são utilizados como sinônimos para nomear tal quadro clínico, entre os quais: “alopecia androgênica feminina”, “calvície feminina”, “alopecia difusa em mulheres” etc. (28,29).

Com o passar do tempo, tanto as observações clínicas quanto os estudos científicos têm demonstrado que a etiopatogenia da alopecia androgenética parece ser significativamente diferente na mulher. Nem a dependência dos andrógenos nem relação com a hereditariedade foram tão bem definidas na mulher quanto no homem (28).

Por conta das diferenças clínicas e, provavelmente, etiológicas, tem-se consensualmente preferido o termo “queda de cabelo de padrão feminino” (*female pattern hair loss*) para designar a AAGF (25,26,27,28).

1.1.2.4 Epidemiologia

Os dados sobre a prevalência da AAGF são consideravelmente variáveis entre os diversos autores e, em algumas populações como, por exemplo, a africana, não existem registros epidemiológicos suficientes. Uma das dificuldades na comparação entre os dados dos estudos epidemiológicos na AAGF é que nem todos os autores deixam claros os critérios utilizados para diagnóstico e classificação (1,9).

Norwood *et al.* realizou um estudo para determinar a incidência de AAGF entre mulheres com idade maior ou igual a 20 anos, e concluiu que cerca de 30% das mulheres com mais de 30 anos apresentam o referido quadro. Aquele autor observou, de forma surpreendente, um grande número de mulheres com padrão masculino tipo II na classificação de Hamilton, que não foram associados com aumento nos níveis de testosterona e relatou que a gravidade do quadro era proporcional à idade (29).

No Serviço de Dermatologia Hospital Geral de Santo Antônio, em Portugal, Lobo e cols. relataram uma prevalência de 49% de mulheres com AAGF, atendidas no ambulatório de tricologia, entre 2004 e 2006 (30).

Birch *et al.* encontraram uma prevalência de 6% de AAGF abaixo dos 50 anos e 38% acima dos 70 anos (31).

Gan e Sinclair fizeram um levantamento epidemiológico em Maryborough, Austrália, envolvendo 396 homens e mulheres ≥ 20 anos e 140 crianças entre 5 a 9 anos, utilizando uma escala fotográfica para classificação do grau de alopecia. Aqueles autores não encontraram AAG no grupo infantil. Entre as mulheres, os mesmos observaram que a AAGF acometia 12,3% entre aqueles que possuíam 20 a 29 anos de idade; 27,9%, entre aquelas entre os 50 aos 59 anos de idade; e, na faixa entre 60 e 69 anos de idade, 41,1%. Acima dos 80 anos de idade, mais de 57% das mulheres apresentavam algum grau de AAGF, ou seja, a severidade do quadro era proporcional à idade. No entanto, AAGF avançada, que corresponderia ao grau III de Ludwig ou estágio 5 de Sinclair, afetava $< 1\%$ das mulheres na referida população (32).

Alguns estudos parecem confirmar que a população asiática tem menor predisposição para desenvolver AAG, comparada aos caucasianos. Wang *et al.* encontraram uma prevalência de 1,3% nas mulheres entre 18 e 29 anos de idade; 7,5%, entre 50 aos 59 anos de idade, e 11,8%, na faixa acima dos 70 anos idade, com o padrão tipo I de Ludwig sendo o mais comumente encontrado. A história familiar foi positiva em 19,2% das mulheres pesquisadas. Outros estudos, realizados na Coréia e Singapura, parecem corroborar tais achados (33,34,35).

No Brasil, dados epidemiológicos sobre a AAGF também são escassos. O último censo realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, em 2006, demonstrou que, na faixa etária entre os 15 e 39 anos, a queda de cabelos figura entre as 10 principais queixas no consultório dermatológico (26). Santamaría e cols., em 1992, encontraram entre 346 mulheres com queixa de alopecia, uma prevalência de 6,1% de AAG, em um levantamento realizado em consultório particular (1,37).

1.1.2.5 Fisiopatologia

Assim como ocorre no homem, a AAGF é a expressão fenotípica de uma alteração ocorrida no ciclo capilar. No entanto, se no homem o papel dos andrógenos com seus receptores e da herança genética já estão bem estabelecidos, na mulher, tais relações são obscuras a ponto de se considerar a possibilidade da AAGF ser uma patologia distinta da AAGM.

Avaliando a dificuldade em caracterizar a etiopatologia da AAGF de forma simplificada, Olsen, que faz uso do termo “alopecia padrão feminino”, sugere que a alopecia na mulher pode ser causada por três mecanismos distintos, a saber:

[...] uma herança hereditária andrógeno-dependente como ocorre na alopecia androgenética padrão masculino; uma condição relacionada ao envelhecimento que pode ter ou não um componente hereditário e associação com alterações hormonais próprias desse envelhecimento, como menopausa, andropausa ou somatopausa; ou uma alteração androgênica não hereditária que pode ocorrer em qualquer idade (25).

O evento determinante para que, clinicamente, se perceba o afinamento dos cabelos, é a miniaturização do fio, sinal patognomônico da AAG tanto no homem como na mulher. Os mecanismos fisiopatológicos que levam à referida miniaturização envolvem vias genéticas, hormonais e metabólicas – muitas ainda sob investigação.

O encurtamento progressivo da fase anágena, talvez por diminuição de fatores estimulantes, como, por exemplo, o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) (26,38) associado ao possível aumento de citocinas que levariam a apoptose e a um aumento progressivo de folículos quenógenos, levariam ao processo de miniaturização e diminuição do volume dos cabelos. Guarrera e Rebora acompanharam uma paciente de 51 anos, com AAGF grau 2 de Ludwig, durante 14 anos e, dois anos após, a reavaliaram através de fototricograma, constatando que o número de folículos quenógenos havia aumentado proporcionalmente à progressão da AAG e ao número de pêlos tipo velo, sugerindo o importante papel do aumento dos folículos quenógenos na patogênese da doença (39).

1.1.2.5.1 Papel dos Andrógenos

Na mulher, os andrógenos são produzidos pelos ovários, pelas adrenais e pela conversão periférica, incluindo aquela que ocorre no FP. Entretanto, o papel dos referidos hormônios na AAGF ainda não está definido.

Embora cerca de 86% das mulheres com hiperandrogenismo tenham um quadro de AAG, a presença de níveis circulantes de andrógenos alterados acomete entre 5% a 39% das mulheres com AAGF e a maioria não apresenta sinais de virilização (40).

Futterweit *et al.* estudaram a prevalência de hiperandrogenismo em 109 mulheres com alopecia padrão difuso e observaram que 64,2% delas não apresentavam sinais periféricos de hiperandrogenismo. Apenas 38,5% tinham alguma alteração nos níveis séricos de andrógenos e a desordem endócrina mais frequentemente associada a alopecia difusa foi ovários policísticos (41).

Apesar de não haver elevação sérica de andrógenos, as pacientes com AAG apresentam aumento dos receptores androgênicos e das enzimas responsáveis pela

metabolização de andrógenos nos FPs do couro cabeludo. Num estudo seminal e único, Sawaya e Price (1997) avaliaram os níveis de 5-alfa-redutase tipo 1 e tipo 2, aromatase e AR nos folículos pilosos de 12 homens e 12 mulheres com AAG. O estudo demonstrou que tanto homens quanto mulheres têm níveis aumentados de AR e 5-alfa-redutase na região frontal, comparado à occipital, embora as mulheres tenham quase metade dos níveis dos homens. Quanto à aromatase, demonstrou-se que as mulheres têm cerca de 80% mais aromatase nos folículos frontais do que os homens (42).

A enzima 5-alfa-redutase é responsável pela transformação da testosterona (T) em seu metabólito mais ativo, a dihidrotestosterona (DHT) que, ao se ligar aos ARs das células-alvo (nesse caso os FPs), irão desencadear a transcrição dos genes responsáveis pela AAG (1,43).

A aromatase é a uma enzima que transforma a testosterona em estradiol, diminuindo a disponibilidade de testosterona livre, conseqüentemente de DHT, provavelmente conferindo efeito protetor no desenvolvimento da AAG.

As diferenças na distribuição dessas enzimas no couro cabeludo, demonstradas no estudo de Sawaya e Price podem, em parte, explicar o diferente padrão na apresentação clínica da entre homens e mulheres com AAG.

O FP também tem receptores estrogênicos (ER β), porém o efeito dos estrógenos no ciclo capilar ainda está sob investigação e é controverso. Estudos em roedores e estudos *in vitro* com folículos do couro cabeludo de mulheres, mostraram que estrógenos inibem o crescimento capilar e induzem a fase catágena (9,43,44). Entretanto, o aumento nos níveis de estrógenos circulantes nas gestantes está associado ao aumento índice anágeno/telógeno e crescimento do fio enquanto a queda abrupta desses níveis, que se segue ao parto, poderia explicar a inversão desse índice levando ao conhecido eflúvio pós-parto. Outro sinal do efeito positivo seria a constatação de que a diminuição dos níveis séricos de estrógeno, conseqüente à terapia com inibidores de aromatase, também leva a queda de cabelos. De forma oposta, o achado de uma variante genética da enzima aromatase associada à elevação de níveis séricos de estrógenos mais frequente em mulheres com AAG pode ser mais um indício do efeito inibidor desses hormônios no ciclo capilar (45).

Outros hormônios como a prolactina e a melatonina também podem ter um papel no crescimento capilar e contribuir de alguma forma na patogenia da AAGF (20,46).

1.1.2.5.2 Fatores Genéticos

Assim como o papel dos andrógenos, na mulher, os fatores genéticos associados à AAGF ainda não estão claros como no homem. Sabe-se que uma história familiar positiva ajuda no diagnóstico, mas uma história familiar negativa não o exclui. Há indícios de que a AAG seja uma condição hereditária de transmissão poligênica (9).

Ainda não foi possível comprovar a relação entre o AR e a alopecia padrão feminino, fato talvez associado à localização desse receptor no cromossomo X que faz com que a mulher tenha duas cópias do AR, uma delas randomicamente inativa, criando um padrão em mosaico no acometimento folicular (9,45).

Polimorfismos no AR, como a presença do fragmento de restrição *StuI* e a extensão das repetições CAG (citosina, adenina e guanidina), assim como a extensão da sequência CGC foram relacionadas à AAGM em repetidos estudos, mas não puderam ser comprovadas na AAGF (26, 40, 47).

Diversos estudos têm sido realizados na tentativa de decifrar quais vias genéticas estão envolvidas na AAGF. Yip L. *et al.* conduziram um estudo tipo caso-controle com mulheres caucasianas para avaliar a relação entre uma variação no gene que codifica a aromatase (CYP19A1 no cromossomo 15q21) e AAGF. Eles encontraram uma associação entre essa variação genética e o aumento nos níveis séricos de estrogênio em 68,2% de mulheres portadoras de alopecia androgenética de início precoce (48,49). Tal achado poderia reforçar a hipótese de alguns autores de que a AAGF teria duas vias fisiopatológicas diferentes, a de início precoce e a de início tardio (25).

1.1.2.5.3 Outros Fatores

A inflamação perifolicular está presente entre 38 a 70% dos pacientes com AAGF e, em homens, sua presença comprovadamente reduz a resposta ao tratamento (25). No entanto ainda não se tem a certeza se a inflamação é causa ou consequência dos eventos metabólicos associados à AAG.

O hiperandrogenismo, qualquer que seja sua etiologia, poderá associar-se ao surgimento ou agravamento da AAGF. Nesta seara, incluem-se as síndromes endócrina, os tumores ovarianos, adrenais e hipofisários, as doenças genéticas e fontes exógenas, sejam medicamentosas ou por uso ilícito de hormônios anabolizantes.

A associação entre deficiência de ferro e vitamina D ainda é objeto de controvérsias (15,27). Alguns autores comentam a dificuldade em se definir quais valores de ferritina refletiriam uma depleção dos depósitos de ferro, para então estabelecer uma relação com alopecia (50,51). Parece não haver evidências científicas suficientes para corroborar a associação entre níveis baixos de ferritina e AAGF, ainda assim, alguns autores sugerem que valores de ferritina entre 40 e 70ng/ml seriam mais adequados para uma melhor resposta ao tratamento(52, 53). Rasheed *et al.*, em um estudo com 80 pacientes e 40 controles entre 18 e 45 anos, observou que o nível de vitamina D2 entre os pacientes com APF era de 29,1+8,5nmol/L contra 118,2+- 68,1nmol/mL nos controles e sugere uma associação entre níveis mais baixos de vitamina D com a gravidade da alopecia (54).

Fatores ambientais também tem sido correlacionados a AAG, Alguns autores relatam a associação entre tabagismo e AAG, Trueb aponta alterações na microcirculação e no DNA da papila dérmica, causadas pelo cigarro (1,27). Gatherwright *et al.* recrutaram 98 gêmeas entre 2009 e 2011 e, após avaliação diagnóstica por meio de questionário, fotografia padronizada e dosagem de testosterona, observou associação significativa entre alopecia feminina e vários fatores externos, entre ele o tabagismo e o estresse (55).

Os mecanismos multifatoriais que envolvem a fisiopatologia da AAGF geram um grande desafio. Estudos que ajudem a elucidar cada um desses mecanismos abrem caminho para novas possibilidades terapêuticas.

1.1.2.6 Quadro Clínico e Classificação

O quadro clínico clássico da AAGF com o acometimento da região central do couro cabeludo, preservando a linha de implantação fronto-temporal dos cabelos, não oferece dificuldades para o diagnóstico clínico. Apenas um pequeno percentual de mulheres irá apresentar o padrão masculino de AAG (56). A queixa de queda dos cabelos pode ou não estar presente, mas a percepção de afinamento dos fios e diminuição do volume é um denominador comum entre as pacientes.

A procura de sinais de hiperandrogenismo faz parte da avaliação clínica da AAGF, sobretudo nas pacientes que apresentam o padrão de recesso fronto-temporal (Hamilton- Norwood).

Há dois picos de incidência da AAGF, o primeiro entre o período pós-puberal e a 3ª década de vida e um segundo a partir da 5ª década de vida. O perfil hormonal, a evolução clínica e mesmo algumas características genéticas, sugerem que a fisiopatologia entre essas duas faixas etárias seja diferente (25,28,41,48,56).

Hamilton foi o primeiro a classificar a AAG e notou que as mulheres apresentavam, na maioria das vezes o grau I de alopecia, raramente ultrapassando o grau IV (57), mas, apenas em 1977, Ludwig observou que as mulheres tinham um padrão clínico específico de alopecia e desenvolveu a primeira classificação exclusivamente para elas (22), ainda a mais utilizada.

Ludwig classificou a AAGF em três graus, a saber:

- Grau I – presença de rarefação perceptível dos cabelos na região central do couro cabeludo, limitada na região frontal por uma linha situada entre 1 a 3 cm da linha de inserção dos cabelos.
- Grau II – presença de rarefação acentuada dos cabelos na mesma região referida no grau I
- Grau III – presença de perda total dos cabelos na região citada nos graus I e II.

Várias outras classificações foram propostas, algumas levando em conta o padrão de apresentação, a densidade dos cabelos e a espessura da haste (58,59).

Em 1999 Olsen, chama atenção para a importância de avaliarem-se os cabelos repartindo-o na linha média e propõe um padrão de classificação que chamou em “árvore de natal”. A autora observou que 49% entre 163 mulheres com alopecia apresentavam esse padrão e que, se sua ausência não excluía o diagnóstico, sua presença seria patognomônica de AAGF (56).

Pode haver um acometimento difuso do couro cabeludo, com comprometimento da região occipital, o que exige o diagnóstico diferencial com outras causas de alopecia (27).

Trabalhos recentes mostram associação entre AAGF, hipertensão, hiperaldosteronismo, doença arterial coronariana e elevação dos níveis séricos de lipoproteína A, com possível relação entre AAG e síndrome metabólica (60,61,62). Mais estudos são necessários para ratificar tais associações.

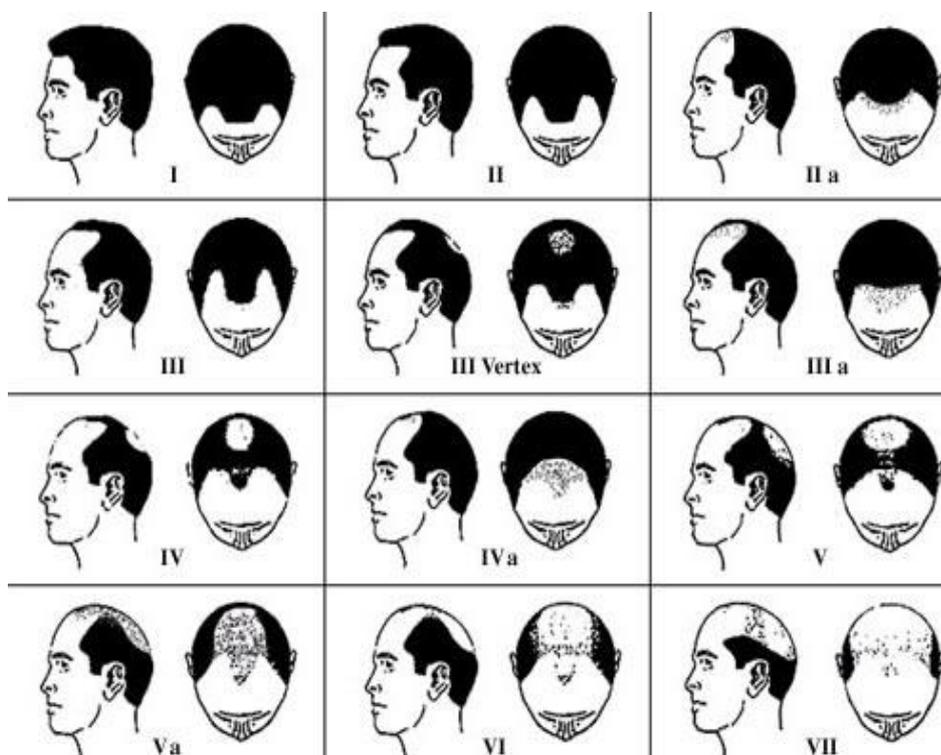


Figura 2 – Classificação de Hamilton (134).

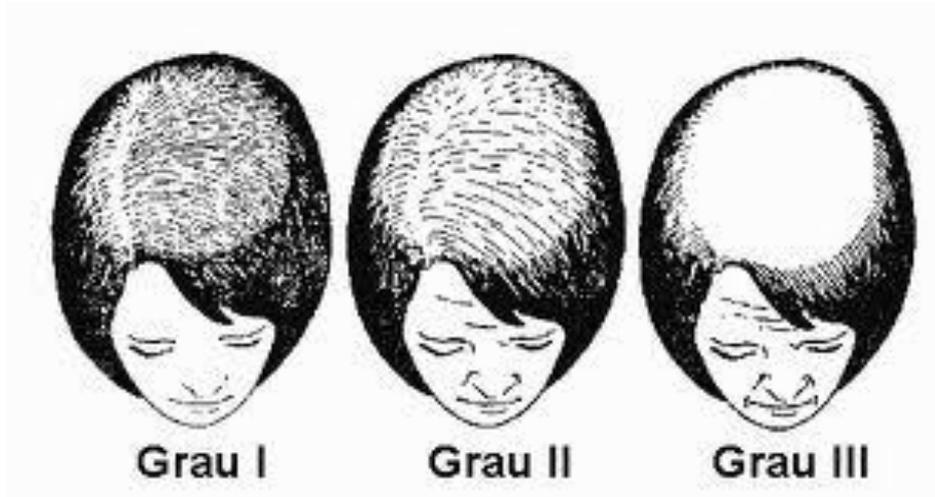


Figura 3 – Classificação de Ludwig (134).

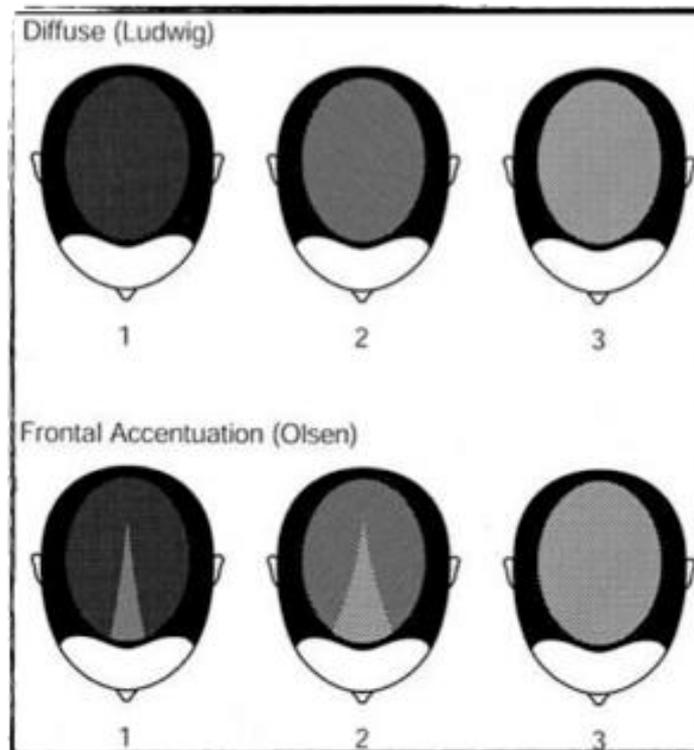


Figura 4 – Ludwig/Olsen (Christmas Tree Pattern).(134)

1.1.2.7 Impacto Psicológico

Em face da importância dos cabelos para o indivíduo e o seu papel social, já amplamente discutidos, é compreensível o impacto psicológico negativo comumente associado a alopecia.

Poucos estudos abordam as questões psicológicas relacionadas a AAGF, mas todos os que o fazem apontam que os efeitos negativos na autoestima e nas relações sociais é ainda mais acentuado nas mulheres do que nos homens (58).

Collins destaca que o estresse causado pela queda de cabelos é tão importante que qualquer queixa nesse sentido deve ser considerada significativa e Ulrike-Blume reforçou a importância da abordagem psicossomática na anamnese, elaborando um questionário com 07 perguntas para avaliação mental da paciente com alopecia (63,64).

Enquanto os homens tendem a considerar a AAG um traço familiar, postergando o tratamento, as mulheres tendem a procurar o tratamento precocemente e associam a queda de cabelos com angústia, ansiedade e depressão. Sentem-se envergonhadas e menos atraentes e tal impacto se reflete na sua vida social e no profissional. Além disso, pacientes com AAGF tem um maior risco de desenvolver dismorfofobia (65,66).

Em um estudo relacionando raiva e estresse em 20 mulheres com AAGF, Klienmans encontrou 60% de sintomas psicológicos. Entre essas pacientes, 75% relataram angústia e ansiedade, e 40%, apatia, depressão ou raiva (67).

1.1.2.8 Diagnóstico

O padrão característico da AAGF permite que seu diagnóstico seja feito clinicamente na maioria das vezes. No entanto, quadros iniciais podem demandar um arsenal diagnóstico mais elaborado.

Em 2011, um grupo de dermatologista com ampla experiência em tricologia reuniu-se para definir um protocolo para investigação racional da AAG (36). O objetivo principal é afastar diagnósticos diferenciais importantes como o eflúvio telógeno crônico (ETC) e a alopecia areata icógnita (AAI), sobretudo nas formas difusas de AAGF.

A história clínica detalhada abrangendo dados como idade de início do quadro, história familiar, histórico ginecológico, uso de medicamentos e hábitos de vida, além do perfil psicológico, podem indicar quais exames laboratoriais serão imprescindíveis. Examinar o couro cabeludo e a haste capilar, avaliar os pêlos corporais e buscar por sinais como hirsutismo, acne e seborréia é fundamental.

Dosagens séricas de ferritina, vitamina D, e hormônios tireoidianos são recomendáveis, mas avaliação laboratorial extensa de hiperandrogenismo deve ser indicada apenas se houver sinais de virilização (27,64,68).

Os exames não-invasivos mais comuns para avaliação específica da alopecia incluem o teste de tração suave, o teste da lavagem, o fototricograma e a dermatoscopia capilar ou tricoscopia. Os semi-invasivos incluem o tricograma e o tricograma por área unitária. A biópsia é o método mais invasivo, com indicações restritas, para o diagnóstico da AAG.

O tricograma é um método, que consegue avaliar ao microscópio o percentual de fios anágenos, telógenos e distróficos arrancados do couro cabeludo após, pelo menos, 04 dias sem lavar. Para o diagnóstico de AAGF, na sua forma difusa, deve-se encontrar acima de 2% de fios distróficos, geralmente com anágenos abaixo de 80% e percentual de telógenos aumentados (1). O tricograma por área unitária é uma variação do método, porém realizado numa área demarcada, $>30\text{mm}^2$ e permite avaliar outros parâmetros, como, por exemplo, densidade folicular e diâmetro da haste. Ambas as técnicas exigem preparo técnico e maior tempo para sua realização, um dos motivos que os torna menos utilizados atualmente (1,9,69,70).

Fototricograma é uma técnica em que, após raspar-se uma área afetada do couro cabeludo, são realizadas fotografias seriadas, em grande aumento por um determinado período de tempo. Através dessa técnica consegue-se avaliar o

percentual de anágenos, o número total de fios, densidade capilar e o índice de crescimento capilar. O fototricograma potencializado por contraste e o fototricograma digital (TrichoScan®) - que combina microscopia por epiluminescência com análise digital da imagem - são formas de aperfeiçoamento da técnica, úteis tanto para o diagnóstico quanto para avaliação terapêutica, apesar de algumas limitações (70,71,72).

A fotografia global, quando padronizada, é um instrumento altamente relevante, porém é mais útil para mensurar o resultado de tratamentos do que para o diagnóstico propriamente dito (71).

Recentemente a tricoscopia tem se mostrado a técnica não-invasiva mais prática e eficaz na avaliação da AAG, seja através de dermatoscópio manual seja via videodermatoscópio, com aumentos de 10 a 100X. Diversos autores têm publicado as alterações pertinentes ao quadro de AAGF e em 2009, Rakwoska *et al.* publicaram um estudo propondo critérios diagnósticos que confeririam 72% de sensibilidade e 98% de especificidade no diagnóstico de AAGF pela videodermatoscopia, realizada com aumentos de 20x e 70x (73). Os principais achados dermatoscópicos na AAG são a diversidade do diâmetro capilar maior 20% (anisotricose), presença de sinal peripilar acastanhado e pontos amarelos (49,74,75,76,77).

A biópsia de pele é o exame mais confiável para diagnóstico da AAGF; entretanto, está indicado apenas em quadros iniciais quando há incerteza diagnóstica ou quando se impõem os diagnósticos diferenciais como AAI, ETC e, mais raramente, alopecia fibrosante frontal e alopecia central centrífuga cicatricial (27,68,78,79,80).

A biópsia deve ser realizada com *punch* 4mm, na região afetada. O corte transversal é indubitavelmente superior ao vertical para identificação dos parâmetros diagnósticos típicos da AAG (78). Embora a realização da coleta de 03 fragmentos aumente a acurácia do exame, Sinclair demonstrou que, em uma amostra de 493 biópsias, em 79% dos casos a amostra única mostrou resultados idênticos aqueles obtidos por 03 amostras (81). O achado histopatológico clássico da AAG é a diminuição dos folículos terminais e aumento dos folículos tipo velo, levando a uma redução no chamado índice T:V (terminal:velo) do normal >7:1, para valores ≤ 4:1. Diminuição nos folículos telógenos, variação no diâmetro das hastes e aumento nos

tratos fibrosos também podem ser encontrados. A inflamação está presente em até 40% dos casos de AAGF, porém, seu papel é controverso (78).

1.1.2.9 Diagnóstico Diferencial

A AAG é a forma mais frequente de alopecia tanto nos homens quanto nas mulheres, porém, quando a AAGF se apresenta clinicamente em sua forma difusa ou está nos estágios iniciais, é importante pensar em diagnósticos diferenciais (27,49,68).

Na mulheres, ETC é a segunda causa mais frequente de alopecia e pode levar à confusão diagnóstica, sobretudo com quadros iniciais de AAGF. Habitualmente é possível associar o ET a uma fator desencadeante, a tricoscopia não demonstra achados específicos apresentando variação do diâmetro capilar <20% e, na biópsia, o índice T:V é maior que 7:1. Esses fatores costumam ser suficientes para diferenciá-lo da AAGF (68,82,83).

A AAI é um diagnóstico raro, mas que deve ser pensado em casos de alopecia de curso mais severo, em pacientes jovens, sobretudo com acometimento difuso, envolvendo região occipital. A tricoscopia é fundamental e podemos fechar o diagnóstico se encontrarmos os sinais clássicos de alopecia areata como fios em ponto de exclamação, pêlos cadavéricos e pontos amarelos (75,84,85).

Quando a alopecia é de longa data e se apresenta com o padrão de recesso bitemporal ou apresenta certo grau de fibrose acometendo a região do vértice do couro cabeludo, especialmente em pacientes de fototipos elevados, deve ser diferenciada dos quadros de alopecia fibrosante frontal (AFF) e alopecia central centrífuga cicatricial (ACCC), respectivamente. Nesses casos, a biópsia de pele é fundamental para definição do diagnóstico (25).

1.1.2.10 Tratamento

O tratamento da AAGF deve ser iniciado o mais precocemente possível uma vez que sem tratamento, a diminuição anual dos cabelos pode chegar a mais de 6% (86). Ainda assim, quando a queda de cabelos não é notória, muitas mulheres só percebem essa redução quando ela já atingiu, pelo menos, 30% do volume total (64).

A complexidade na fisiopatogenia da AAGF parece ser a maior responsável pela heterogenicidade na resposta às opções terapêuticas disponíveis.

O uso de antiandrógenos, como o acetato de ciproterona e a aldosterona, tem mostrado resultados variáveis nos diversos ensaios já realizados e parecem ter melhor indicação nos casos associados a hiperandrogenismo clínico ou laboratorial (64,87,88,89).

Já a finasterida, que tem ação antiandrogênica pelo bloqueio da enzima 5-alfa-redutase tipo 2 e é comprovadamente útil no tratamento da alopecia em homens, mostrou-se ineficaz em dois grandes estudos, na posologia de 1mg/dia, para o tratamento da AAGF nas mulheres pós-menopausadas (87,90). No entanto, há vários relatos de caso demonstrando a eficácia dessa droga, com doses entre 2,5mg/dia e 5mg/dia, em mulheres pós e pré-menopausadas (64,88,91). Yeon *et al.*, em um estudo aberto com 86 pacientes pré e pós-menopausadas avaliadas por fototricograma (Foliscop®), encontraram uma elevação de 90+- 22 para 107+- 23 na densidade capilar (92).

Quanto à dutasterida, mais potente que a finasterida pelo bloqueio da 5-alfa-redutase 1 e 2 levando a uma redução nos níveis de DHT em mais de 90%, há apenas um estudo em mulheres, cuja aplicação é feita através de mesoterapia e poucos relatos de caso (88, 93). Importante lembrar que tanto a finasterida quanto a dutasterida não são aprovadas para uso em mulheres e requerem orientação rigorosa quanto à contracepção, naquelas em idade fértil, devido aos riscos de feminilização do feto masculino.

O guideline S3 para tratamento de AAG foi publicado em 2011 e, após uma revisão sistemática dos trabalhos publicados em várias bases de dados entre janeiro de 2007 e agosto de 2008, concluiu que embora existam várias possibilidades terapêuticas, o único tratamento que apresenta nível de evidência A1 para mulheres é o minoxidil (87).

O minoxidil (2,4-diamino-6-piperidino-pirimidina-3-óxido) é metabolizado em minoxidil sulfato, seu metabólito ativo, pela sulfotransferase que está presente na BRE dos folículos anágenos (87,94). O mecanismo de ação exato do minoxidil ainda não foi totalmente elucidado, mas sabe-se que ele é capaz de prolongar a fase anágena e aumentar o diâmetro capilar, agindo através dos canais de potássio, provavelmente ativando a β -catenina e estimulando a síntese de VEGF, nas células da PD (79, 86, 95). O resultado esperado após cerca de 04 a 06 meses de tratamento é o aumento no volume dos cabelos e no diâmetro da haste capilar, reflexo da reversão no processo de miniaturização dos fios pelo aumento no número de fios terminais e diminuição de fios tipo velo. Muitas vezes, a melhora clinicamente perceptível só é observada após 01 ano (86).

Na mulher, o minoxidil é liberado para uso tópico, em solução a 2%, na posologia de 1ml, duas vezes ao dia, entretanto estudos apontam que a apresentação a 5% em solução apresenta eficácia superior com boa tolerância, embora com maior incidência de hipertricose facial (96). Já a apresentação a 5% em espuma, teria a vantagem da posologia única diária, com eficácia semelhante, sem apresentar maior incidência de efeitos adversos, segundo estudo de Blume-Peytavi (97). No entanto, tal apresentação não está disponível no Brasil e seu uso em mulheres ainda não foi liberado pelos órgãos regulatórios.

A terapia combinada pode ser útil. O uso do minoxidil com antiandrogênicos pode aumentar a eficácia do tratamento, sobretudo em mulheres com sinais de hiperandrogenismo. De modo semelhante, o minoxidil associado a finasterida também parece ser mais eficaz do que a monoterapia com qualquer dos dois fármacos (87). Na presença de dermatite seborreica do couro cabeludo, o acréscimo de shampoo de cetozazol ou piritionato de zinco ao tratamento também pode gerar melhores resultados (88).

Não há estudos suficientes para comprovar a eficácia do 17-alfa-estradiol, um derivado estrogênico, no tratamento da AAGF. Em 2007, Blume-Peytavi observou a superioridade do minoxidil a 2% comparado ao 17-alfa-estradiol em um estudo com 143 mulheres(87,98).

Uma miscelânea de outros tratamentos são citados na literatura: LED, laser fracionado não-ablativo, microagulhas, plasma rico em plaquetas (PRP), toxina botulínica, mesoterapia, análogos das prostaglandinas e suplementos orais de vitaminas, aminoácidos e oligoelementos estão entre eles. Entretanto, ainda não há suporte científico que justifique o emprego de quaisquer desses tratamentos, embora pareça haver indícios de melhora com uso de alguns deles (87,88).

A intervenção cirúrgica, através do transplante capilar por unidade folicular, está indicada para casos não responsivos ao tratamento ou quadros clínicos mais avançados, desde que a paciente tenha uma boa área doadora. A presença de alopecia difusa, acometendo a região occipital pode ser um fator limitador (88).

A melhora na qualidade de vida deve ser um dos objetivos do tratamento. Nesse sentido, alternativas estéticas como a indicação de próteses e camuflagens também devem ser lembradas, sobretudo, em casos difusos, quando a cirurgia for inviável (64, 86, 88).

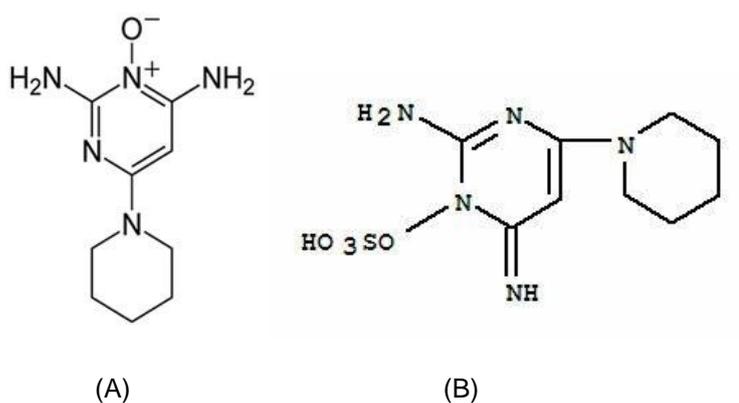


Figura 5 – Estrutura química do minoxidil e minoxidil sulfato (134).

1.1.3 Mesoterapia

1.1.3.1 Histórico

Em 1952, o médico francês Michel Pistor foi procurado por um paciente que se submetera a tratamento para asma com procaína venosa e referia melhora de um quadro antigo de surdez, após a injeção. Inspirado por relatos anteriores de tratamentos para dor com aplicações locais com cocaína e procaína, o médico teve a ideia de fazer múltiplas injeções superficiais na região auricular do paciente, promovendo uma melhora temporária do déficit auditivo (99,100,101).

A partir desse primeiro caso, o Dr. Pistor passou a tratar vários outros pacientes observando a melhora de outras afecções locais como eczemas do canal auditivo, dores na articulação temporomandibular e zumbido. Empolgado com os resultados obtidos, ele ampliou as indicações de tratamento para outras patologias que se localizassem em tecidos originários da mesoderme e, em 1958, publicou um artigo no qual citava que o benefício da aplicação de procaína na mesoderme era tão significativo que tal tratamento merecia ser chamado de mesoterapia (99).

A mesoterapia é, segundo definição do próprio Pistor, “um conceito terapêutico novo e simples, cujo objetivo é aproximar o local de aplicação da terapia do local da patologia, para maior eficácia”. Deve ser administrado por via intradérmica e subcutânea superficial (tecidos embriologicamente originados na mesoderme) e a dose aplicada deve ser “pouca, raramente e no lugar certo” (102). Dessa forma, a mesoterapia passa a ser compreendida não como um tratamento *de per se*, mas como um método de liberação da droga no local da lesão (*drug delivery*), o que explicaria a amplitude das indicações e o uso de medicações diferentes para cada tipo de afecção (101,103).

A mesoterapia cresceu de tal forma na França que, em 1964, Dr. Pistor funda a Sociedade Francesa de Mesoterapia e, em 1981, o Dr. Le Coz introduz a mesoterapia na clínica ortopédica do Instituto Nacional de Esportes para tratamento de dores osteoarticulares. Em 1987, a Academia Francesa de Medicina a inclui no currículo médico escolar, reconhecendo-a como especialidade médica (99). Desde então, vem sendo amplamente utilizada na maior parte da Europa e América do Sul, sendo mais recentemente introduzida na Ásia e Estados Unidos da América (EUA).

A mesoterapia, também chamada intradermoterapia, vem sendo empregada há mais de 50 anos. Inicialmente voltada para o tratamento de síndromes dolorosas e afecções osteoarticulares, seu uso popularizou-se quando passou a ser indicada para tratamentos estéticos como rejuvenescimento facial, gordura localizada e

celulite (distrofia ginóide). Entretanto, na literatura médica, não é possível encontrar estudos que corroborem o uso da mesoterapia de forma incontestada, sobretudo para as indicações estéticas (100,101,103).

É possível realizar a mesoterapia utilizando apenas uma substância ativa para o tratamento de determinada patologia, embora mais comumente nas afecções estéticas se utilize uma mistura (mélange) de princípios ativos cuja ação sinérgica teoricamente levaria a uma melhor resposta. É comum o uso de agentes farmacológicos associados a fitoterápicos, vitaminas, oligoelementos e aminoácidos, cuja combinação irá depender da patologia em questão.

Relatos de casos e estudos abertos apontam para os prováveis benefícios da mesoterapia como tratamento alternativo ou coadjuvante em diversas síndromes dolorosas como cervicobraquialgias, tendinites, lombalgias, dores pós-traumáticas e periodontais embora a ausência de estudos controlados e randomizados ainda promova questionamentos sobre tais indicações (101,104).

A Sociedade Italiana de Mesoterapia reforça a importância da realização do tratamento por profissionais da área médica que sejam habilitados para tal, e para a orientação dos pacientes quanto à relação risco/benefício, sobretudo quando há utilização de medicamentos *off-label* (104).

Recentemente, Kashani *et al.* demonstraram que a mesoterapia com antimonialato é segura e eficaz no tratamento da leishmaniose tegumentar, com resultados mais rápidos e menos dolorosa que a infiltração intralesional convencional (105). Entretanto, conceitualmente, a única diferença entre infiltração intralesional e mesoterapia é a dose empregada, porque o sítio de aplicação, a profundidade e o intervalo de aplicação podem ser virtualmente os mesmos. Em 2013, Vannucchi *et al.* obtiveram bons resultados através da mesoterapia com dexametasona para o tratamento de mixedema pré-tibial (106).

As indicações para tratamento de transtornos de ordem estética promoveram uma grande popularização da mesoterapia. O tratamento da celulite e gordura localizada tornou-se uma de suas grandes indicações, contudo, ainda não há estudos comprovando sua eficácia e os riscos são amplamente divulgados na literatura médica, com relatos de infecções graves e deformidades permanentes, motivo pelo qual, no Brasil, o uso de substâncias lipolíticas como fosfatidilcolina e desoxicolato tenha sido proibido pelos órgãos regulatórios (101,103).

Estudos mostram resultados controversos quanto à promoção de rejuvenescimento cutâneo pela intradermoterapia. Enquanto Herreros *et al.* e Lacarruba *et al.* demonstraram melhora da pele fotoenvelhecida através tratamento com mesoterapia com sílica e ácido hialurônico, respectivamente, Amin *et al.* não puderam comprovar o aumento das fibras colágenas após o tratamento com um complexo de ácido hialurônico e multivitaminas (101,107). A falta de padronização da técnica e as diferenças metodológicas comprometem a avaliação dos resultados.

Outras indicações no campo da estética incluem cicatrizes, cicatrizes de acne, estrias (108).

Se por um lado os trabalhos referentes às melhores indicações e eficácia da mesoterapia ainda são escassos e geram mais questionamentos que respostas, por outro têm sido frequentes, e mesmo preocupantes, as publicações com relatos de complicações relacionadas a essa técnica. Os efeitos adversos mais frequentes são localizados e temporários, incluindo dor moderada, edema, eritema, sangramento discreto e prurido. Entretanto, complicações temíveis como infecções por micobactérias atípicas, necrose local e cicatrizes desfigurantes têm ocorrido, geralmente associadas a tratamento realizado por profissionais inadequados, má-asepsia e produtos de origem duvidosa (101,103,109).

Diversos autores compartilham de uma mesma opinião: mais estudos são necessários para que se confirme o real benefício da mesoterapia em face da amplitude de suas indicações.

1.1.3.2 Mecanismo de Ação

Pistor observara, empiricamente, que era mais importante administrar pequenas doses em múltiplas punturas superficiais do que aplicar doses mais altas e/ou mais profundamente (102). No entanto, mais de 50 anos depois de ter sido inventada, seu exato mecanismo de ação ainda não foi elucidado.

A aplicação intradérmica, a uma profundidade máxima de 4mm, seria um dos fatores responsáveis pelos resultados uma vez que a derme funcionaria como um sistema de liberação lenta da drogas, por possuir uma farmacocinética própria, levando mais tempo para atingir a corrente circulatória (101,104). Uma das

hipóteses, não confirmada, é de que as microdoses promoveriam uma distensão dos tecidos circunjacentes de das fibras sensitivas e as picadas de agulha estimulariam receptores cutâneos e subcutâneos (100).

Há estudos demonstrando que a concentração de um droga no tecido alvo é maior após sua administração intradérmica que via intramuscular. De modo similar, outro estudo demonstra que quanto mais superficial é feita a injeção maior o tempo de permanência da droga no local. Dessa forma, comprovou-se que a profundidade ideal para mesoterapia seria de 4mm, ponto em que mais de 50% dos fármacos injetados permaneceram 10min após a injeção contra 16% que permaneceram abaixo dessa profundidade (101).

O papel das punturas no mecanismo de ação da mesoterapia também não está totalmente claro. Enquanto Herrero *et al.*, em seu trabalho com silício para fotoenvelhecimento, comentam ter separado o efeito das punturas do efeito do fármaco ao demonstrar melhor resposta no lado tratado quando comparado ao placebo, trabalhos recentes relatam bons resultados no estímulo de colágeno com microagulhamento cujo mecanismo básico de ação são as múltiplas punturas, em última análise, análogas às da mesoterapia (110).

1.1.3.3 Técnicas de Aplicação

A aplicação clássica da mesoterapia – denominada de *ponto-a-ponto* – deve ser realizada com injeções intradérmicas com até 4mm de profundidade, utilizando-se uma agulha própria (Lebel), aplicando-se 0,02 a 0,05ml do fármaco, com intervalos de 1cm a 2cm de distância, perpendicularmente à pele (100).

Outras formas de aplicação utilizadas são *nappage*, múltiplas punturas mais próximas, rápidas e superficiais, realizando uma varredura na área de tratamento. Na técnica *epidérmica* as aplicações são realizadas a 1mm a 2mm de profundidade (108).

Para o tratamento de gordura localizada e celulite as aplicações podem chegar a um nível mais profundo, até 10mm, o que gera uma discussão conceitual já que muitos consideram que o tratamento do tecido subcutâneo profundo não se encaixa na definição original de Pistor.

Além do uso da seringa convencional com agulha de única de 4mm, pode-se lançar mão de instrumentos desenvolvidos para facilitar a técnica como multi-injetores e uma pistola (mesogan) capaz de liberar um dose controlada de medicação em cada ponto de injeção (104,108). A desvantagem da pistola, além do alto custo, é a impossibilidade de sua assepsia adequada já que apenas a agulha é descartável (101).

Não há protocolos estabelecidos quanto ao número de sessões e medicações a serem utilizadas, nem mesmo dentro de uma determinada afecção. Sugere-se de 03 a 04 sessões para patologias agudas e entre 10 a 15 sessões para doenças crônicas. O intervalo entre as sessões pode variar de semanal a mensal. Além disso, sessões de manutenção podem ser indicadas a cada 06 a 12 meses (103,108). A ausência de protocolos e de padronização da técnica é um dos fatores mais apontados pelos críticos da mesoterapia.

1.1.3.4 Mesoterapia Capilar

Em seu livro *Mesoterapia Prática*, Pistor sugeria a mesoterapia como uma opção terapêutica para as alopecias sem, no entanto, determinar para quais tipos de alopecia era indicada. Colocava ainda que os resultados eram melhores nas mulheres que nos homens (102).

Embora tenha se popularizado muito, graças ao grande apelo da mídia, há ainda raríssimas publicações científicas bem conduzidas indicando a eficácia da mesoterapia no tratamento das alopecias. Konda e Thappa citam que as indicações para mesoterapia capilar seriam o ET e a AAG e que os principais ativos utilizados são: minoxidil, finasterida, dutasterida, dexapantenol, biotina e, recentemente, plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento (108).

Em 2010, Azam e Morsi realizaram um estudo controlado e randomizado para avaliar a eficácia da mesoterapia capilar com minoxidil a 2%, comparado ao

minoxidil solução tópica em spray a 2%, para o tratamento de AAGF. Avaliaram 60 pacientes e 10 controles através de tricograma e questionário de auto-avaliação e concluíram que a mesoterapia foi mais eficaz que a solução tópica a 2%, com melhora em 03 parâmetros do tricograma: aumento no percentual de anágenos, diminuição no percentual de telógenos e diminuição no percentual de fios tipo velo (111).

Moftah *et al.* conduziram um trabalho em que 126 pacientes com AAGF foram randomizadas e tratadas com um total de doze sessões de mesoterapia com um preparado contendo dutasterida 0,5mg ou placebo. Duas semanas após a última sessão, as pacientes que usaram dutasterida tiveram uma melhora de 62,8%, contra 17,5% do grupo placebo, na avaliação fotográfica. Os efeitos adversos foram mínimos, sem diferença entre os grupos (93). Os autores concluíram que a mesoterapia com dutasterida pode ser uma opção terapêutica eficaz e segura e sugerem estudos mais amplos para confirmar os achados.

Por outro lado, existem alguns relatos de complicações relacionadas à mesoterapia capilar. Duque-Estrada *et al.* relataram dois casos de alopecia secundária a aplicação de mesoterapia. No primeiro caso, uma paciente de 32 anos com quadro de AAGF desenvolveu uma alopecia cicatricial em placa, subsequente a um processo inflamatório desenvolvido agudamente após mesoterapia com um heparinóide. No segundo caso, a paciente desenvolveu múltiplas placas de alopecia após a quarta sessão de mesoterapia com um composto homeopático que incluía *Lilium compositum*, *Solanum compositum*, *Thuja* e *Tanacetum* (112). Também já foram descritos abscessos multifocais com necrose gordurosa do couro cabeludo e consequente alopecia cicatricial (108, 113).

Embora os poucos estudos mostrem indícios de eficácia, os riscos relatados tornam imperativa a necessidade de alertar o paciente quanto à possibilidade de efeitos adversos, sobretudo quando utilizam-se medicações de uso ainda não aprovado para tal indicação.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Um percentual significativo de mulheres considera a Alopecia Androgenética (AAG) um problema médico, procurando tratamento (65), sobretudo, em consequência do forte impacto de tal condição em sua qualidade de vida.

Por outro lado, a adesão ao tratamento fica muito aquém do desejável para obtenção dos resultados por inúmeras razões, tais como: efeito terapêutico limitado, curso crônico da doença e tentativas frustradas de tratamentos anteriores (64). É preciso ainda acrescentar o longo período (de 4 a 6 meses) para que se observe uma resposta e a possibilidade de aumento da queda de cabelos no início do tratamento.

Poucos recursos terapêuticos encontram-se disponíveis para o tratamento da AAGF, e o *Federal Drugs Agency* (FDA) aprova apenas o uso tópico do minoxidil a 2% para o tratamento das mulheres. Entretanto, não é raro observar a mídia – em todas as suas formas – divulgar novos tratamentos, “revolucionários”, para aquela condição, atraindo a atenção de muitas mulheres em busca de algo novo e mais eficiente.

A mesoterapia capilar (intradermoterapia) surgiu como um tratamento alternativo para AAGF, cuja vantagem, em tese, seria uma resposta terapêutica mais rápida, com maior estímulo à repilação. Todavia, não existem evidências científicas suficientes para embasar a utilização desta técnica para a referida indicação (87,101).

Em um levantamento sistemático das publicações realizadas até fevereiro de 2013, utilizando como base de dados as fontes Pubmed, Medline e Scielo, e como palavras-chave: “*mesotherapy and alopecia*”, “*hair and mesotherapy*”, “*mesotherapy*”, “*female pattern hair loss and mesotherapy*”, “*androgenetic alopecia and mesotherapy*”, e outros termos equivalentes, foram encontradas apenas 02 publicações relativas à eficácia da técnica em questão (93,111).

Por outro lado, os diversos relatos de efeitos adversos associados à mesoterapia capilar faz questionar a segurança da técnica *versus* sua eficácia (108,112).

A relevância psicossocial da patologia associada à relativa escassez de recursos terapêuticos e a necessidade de mais estudos que possam embasar a

indicação da mesoterapia capilar como uma técnica segura e eficaz para o tratamento da AAGF motivaram o desenvolvimento da presente pesquisa.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Avaliar a eficácia da aplicação intradérmica de minoxidil 0,5%/2ml no couro cabeludo (mesoterapia) comparada ao placebo – solução salina 0,9% – no tratamento da Alopecia Androgenética Feminina (AAGF).
- Avaliar o perfil de segurança da mesoterapia capilar realizada com a formulação magistral do minoxidil 0,5%/2ml.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar possíveis correlações entre os dados epidemiológicos e as variáveis de desfecho.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de intervenção, placebo-controlado, cego e randomizado. A amostra, coletada por conveniência, foi composta por mulheres entre 18 e 65 anos com diagnóstico de AAGF.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na clínica INDERMA, serviço particular de dermatologia, localizado no centro médico do Hospital Anchieta, na cidade de Taguatinga, Distrito Federal.

4.3 DURAÇÃO DO ESTUDO

As pacientes de ambos os grupos foram avaliadas entre março de 2012 e fevereiro de 2013.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres com idades entre 18 a 65 anos.
- Diagnóstico de AAGF confirmado por critérios clínicos, histopatológico e videodermatoscópicos.
- Ausência de tratamento específico há, pelo menos, 06 meses.
- Estar capacitada à compreender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Apêndice A).

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gestantes e Lactantes.
- Pacientes com história de hipersensibilidade ao minoxidil.
- Pacientes portadoras de doenças auto-imunes e endocrinopatias.
- Pacientes em tratamento atual ou há menos de 06 meses, para AAGF.
- Pacientes com sinais periféricos de hiperandrogenismo como acne, hirsutismo e alterações do ciclo menstrual.
- Pacientes com diagnóstico de alopecia cicatricial ou não-cicatricial diversa de AAGF.
- Pacientes em terapia de reposição hormonal, uso de contraceptivos de qualquer natureza ou uso de anabolizantes.

4.6 CRITÉRIOS PARA INTERRUPÇÃO DO PROTOCOLO

O sujeito poderia ser excluído do estudo, sem qualquer ônus para si, por livre e espontânea vontade, a qualquer momento do estudo ou a critério do pesquisador em caso de:

- Ausentar-se a mais de 03 (três) sessões consecutivas ou 05 intercaladas.
- Apresentar alterações significativas da pressão arterial (PA) - hipotensão - e/ou frequência cardíaca (FC) associadas ou não a sintomas como cefaléia, tonturas, náuseas ou vômitos durante a aplicação e/ou no mesmo dia da sessão, em mais de um episódio.
- Apresentar alterações inflamatórias no couro cabeludo sugestivas de dermatite de contato ou doença inflamatória à esclarecer.

4.7 AVALIAÇÃO DAS PACIENTES

No protocolo do estudo, todas as pacientes com queixa de alopecia atendidas no serviço de dermatologia citado eram informadas sobre o estudo e, aquelas que se interessavam espontaneamente, eram encaminhadas para uma primeira avaliação clínica realizada pelo pesquisador.

Na primeira visita, as pacientes que apresentavam quadro clínico compatível com AAGF eram convidadas a participar da pesquisa e, após assinarem o TCLE, preenchiam uma ficha clínica padronizada com coleta de dados sobre características gerais e à respeito da patologia, sendo então encaminhadas para realização da tricoscopia e da biópsia do couro cabeludo.

4.7.1 Ficha Clínica

Um questionário específico foi elaborado para coleta de dados de identificação e dados relacionados à história da patologia (Apêndice B).

4.7.1.1 Idade

Foi registrada a idade em anos no momento do egresso da paciente no estudo, calculada a partir da data de nascimento que constava no documento de identificação das mesmas (RG).

4.7.1.2 Estado Civil

As pacientes foram classificadas de acordo com o estado civil que informaram em: solteira, casada/união estável, separada/divorciada e viúva.

4.7.1.3 Fototipo

A classificação de Fitzpatrick foi utilizada para categorizar as pacientes quanto ao seu tipo de pele.

4.7.1.4 Queixa Principal

Questionou-se às pacientes se o problema principal era a queda de cabelos, a diminuição no volume dos fios ou ambos.

4.7.1.5 Idade de Início da Alopecia

Indagou-se às pacientes a idade, em anos, em que começou a notar queda e/ou diminuição do volume dos cabelos.

4.7.1.6 Tempo de Doença

As pacientes foram questionadas há quanto tempo, aproximadamente, apresentavam queda e/ou diminuição dos cabelos. Os valores foram extratificados em: menos de 06 meses, entre 06 meses e 01 ano, entre 01 ano e 05 anos, mais de 05 anos.

4.7.1.7 História Familiar

Na avaliação da história familiar, as pacientes foram indagadas sobre entes que possuíam quadro de alopecia semelhante ao seu (calvície).

4.7.1.8 Sintomas Associados

Foi feito o registro de sintomas que pudessem estar associados ao quadro de alopecia indagando-se especificamente sobre: ardência, coceira/queimação, vermelhidão.

Outros itens como tratamentos prévios, uso de medicações, problemas de saúde e características do ciclo menstrual foram questionados no intuito de reforçar a ausência de fatores de exclusão.

4.7.2 Exame Dermatológico

As pacientes eram submetidas a um exame clínico do couro cabeludo e haste capilar a olho nu e eram classificadas em grau I , grau II ou grau III, de acordo com a classificação de Ludwig. Era feita observação na ficha clínica se havia comprometimento visível da região occipital.

Eram retiradas fotografias globais do couro cabeludo com a máquina digital Canon (82.0 EFIGSCR, Canon U.S.A., Inc.), sempre realizadas no mesmo ambiente, pelo mesmo pesquisador, porém não houve rigor científico na padronização dessas fotografias.

A partir do momento em que entraram no estudo as pacientes foram orientadas a não cortar os cabelos, não usar produtos químicos e não realizar qualquer outro tratamento para queda.

4.7.3 Exames Complementares

4.7.3.1 Avaliação Bioquímica

Foi solicitado o perfil bioquímico de todas as pacientes para avaliar os valores séricos basais de ferritina, 25OH vitamina D, zinco e hemograma.

A avaliação tireoidiana foi feita através das dosagens de T4 livre, TSH e anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO) e, nas pacientes em idade fértil, foi solicitado beta-HCG plasmático.

Todas as pacientes tiveram seus níveis séricos de testosterona total, testosterona livre, FSH, LH, SHBG e SDHEA dosados.

Pacientes com alterações laboratoriais foram excluídas do estudo.

4.7.3.2 Dermatoscopia do couro cabeludo (Tricoscopia)

Após a avaliação clínica e laboratorial, as pacientes selecionadas para o estudo foram submetidas à tricoscopia realizada com videodermatoscopio, FotoFinder V3.0 (FotoFinder Systems GmbH, 84364 Bad Birnbach, Germany).

As pacientes foram orientadas a comparecer com os cabelos limpos.

Os cabelos foram repartidos na linha média, tomando-se como referência a linha imaginária longitudinal que segue do dorso nasal à proeminência occipital que corresponde ao repartido central dos cabelos.

O exame foi realizado em 04 campos ao longo da linha média, sendo 03 campos fronto-parietais (região mais acometida) e 01 campo occipital (região escolhida como controle), utilizou-se o aumento de 20X em todas as pacientes e, quando necessário, 40X e 70X.

Os critérios utilizados para o diagnóstico dermatoscópico de AAGF foram: a) diversidade capilar >20%, associada ou não a um ou mais dos seguintes achados: b) sinal peripilar , c) pontos amarelos, d) pigmentação favo de mel.

Achados compatíveis com alopecias cicatriciais ou alopecia areata promoviam a exclusão da paciente.

Em caso de dúvida quanto aos achados dermatoscópicos, a paciente só seria definitivamente incluída após o resultado da biópsia.

4.7.3.3 Tricograma digital (TrichoScan®)

Durante a realização da videodermatoscopia as pacientes tinham uma região do cabeludo raspado para realização do tricograma digital (TrichoScan – Tricholog GmbH, 79117 Freiburg, Germany).

Padronizou-se uma região localizada a 3cm da linha média, à direita ou à esquerda do repartido central, mais próxima ao vértice.

Conforme as orientações do fabricante, um gabarito era utilizado para demarcar uma área de 1cm² onde os fios eram raspados a 0,5 cm do couro cabeludo, sempre com a mesma marca de lâmina para barbear.

Era realizada uma fotografia inicial da região e, após o período de 03 dias, a paciente retornava para uma nova fotografia.

Fios claros ou brancos eram tingidos por 15 minutos com tintura de cabelos fornecida pelo fabricante, antes de serem fotografados.

Entre os parâmetros fornecidos pelo trichoscan, a densidade capilar (DC) e o número total de fios (NTF) foram utilizados como variáveis de desfecho no protocolo da pesquisa.

4.7.3.4 Tricograma

O tricograma tradicional foi coletado da região fronto-parietal das pacientes de ambos os grupos.

As pacientes eram orientadas a permanecer sem lavar os cabelos pelo período de 04 dias após os quais um mínimo de cinquenta fios eram tracionados da região fronto-parietal, há cerca de 3cm do repartido central, na área contra-lateral àquela em que havia sido realizada a raspagem para o trichoscan.

Os fios eram mantidos em formol a 10% e encaminhados para análise por um investigador cego e independente. A análise microscópica foi realizada em microscópio biológico (QUIMIS 180 9001, modelo 07885-4), em aumentos de 4X e 10X.

O tricograma não foi utilizado como critério diagnóstico mas de acompanhamento, motivo pelo qual não foi realizado coleta de fios na região occipital. Os percentuais de fios anágenos, telógenos e distróficos foram utilizados como variáveis de desfecho.

4.7.3.5 Biópsia

As pacientes foram submetidas a biópsia do couro cabeludo, sendo retirados 02 fragmentos com punch 4mm antes do tratamento e 01 fragmento após o tratamento.

O primeiro fragmento era retirado da região acometida, fronto-parietal, no ponto de intersecção entre a linha que vai do dorso nasal à protuberância occipital (repartido central) e a linha que une a região de implantação das orelhas. Essa área era marcada e fotografada, para realização da biópsia de controle após o tratamento (fragmento retirado na mesma região, em espelho).

O segundo fragmento era retirado da região da protuberância occipital, na linha média, sendo utilizado como controle.

O material era conservado em formol a 10% e encaminhado ao patologista que era cego para os grupos controle ou tratamento. Os fragmentos foram corados em hematoxilina-eosina e feito cortes transversais, 1mm abaixo da epiderme.

Foi solicitado ao patologista que procurasse sinais suficientes para o diagnóstico de AAG e, especificamente, realizasse a contagem do número de folículos terminais e *vellus-like* na referida amostra. O laudo deveria ser compatível com AAG.

O índice T:V (*terminal to vellus ratio*) foi utilizado como critério diagnóstico principal de AAGF e como variável de desfecho no seguimento das pacientes após o tratamento. Pacientes com índice T:V menor ou igual a 7:1 eram consideradas portadoras de AAGF.

4.7.4 Questionário de Autoavaliação

Ao retornarem para realizar os exames de controle, as pacientes de ambos os grupos recebiam um questionário para avaliar os resultados do tratamento, quando comparado à sua queixa inicial de queda de cabelos e/ou diminuição de volume (Apêndice D). A avaliação era feita com base no quadro clínico inicial.

O questionário era aplicado por outro membro da equipe, sem o envolvimento do pesquisador principal, para minimizar um viés na resposta.

4.7 RANDOMIZAÇÃO

As pacientes foram randomizadas de modo aleatório, não pareado, na medida em que entravam no estudo, após confirmação do diagnóstico de AAGF pelos critérios definidos.

No processo de randomização utilizado foi a função aleatório do Microsoft Excel.

Foi criada uma planilha com 100 linhas contendo a função aleatório na primeira célula de cada linha e a quantidade de casas decimais foi diminuída a zero em todas as células de modo que o valor de cada célula recebesse apenas 0 e 1. O valor foi 0 quando o retorno da função aleatório estava entre 0 e 0,49999999 e foi 1 quando o retorno da função estava entre 0,5 e 0,99999999. As células com valor "0" representaram pacientes do grupo 1 (Placebo) e as células com valor "1" representaram as pacientes do grupo 2 (Minoxidil).

4.9 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Uma vez confirmado o diagnóstico através da avaliação clínica, achados da tricoscopia e exame histopatológico, as pacientes foram randomizadas em dois grupos: grupo 1 recebia 02ml do placebo, composto por solução salina a 0,9% e o grupo 2 recebia 02 ml da solução de minoxidil a 0,5%. As pacientes eram cegas em relação ao tratamento recebido.

Como não existe minoxidil em apresentação injetável disponível no mercado, uma preparação galênica do mesmo foi adquirida da farmácia de manipulação Health Tech Farmácia de Manipulação LTDA (Rua Teresina 208/210, Vila Bertioga, São Paulo - SP) que possuem liberação e regulamentação pela ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - para produção de medicações injetáveis (Anexo 1).

Cada paciente foi submetida a dez sessões de mesoterapia capilar, com a técnica ponto-a-ponto, utilizando-se seringa de 3ml da marca BD e agulha de Lebel de 4mm, específica para mesoterapia. As sessões tinham periodicidade semanal, sendo toleradas até 03 faltas consecutiva ou 05 faltas intercaladas. As pacientes foram orientadas a não realizar nenhum tratamento concomitante à mesoterapia.

Em cada paciente era realizado o controle da PA e FC basal e 10min após cada sessão, além dos relatos de efeitos adversos imediatos e tardios, todos anotados em ficha própria (Apêndice C).

Ao final da primeira sessão as pacientes eram questionadas sobre a intensidade da dor, através de uma escala numérica de dor presente na ficha clínica de cada paciente, graduada de zero (ausência de dor) a dez (dor intensa).

Seis semanas (com flexibilidade de mais ou menos duas semanas) após a última sessão, as pacientes retornavam para realizar os exames de controle: tricograma, trichoscan e biópsia, coletados na mesma região pré-tratamento que haviam sido marcadas e fotografadas, e respondiam a um questionário de auto-avaliação. As pacientes eram então orientadas a fazer uso tópico de minoxidil a 2% duas vezes ao dia, continuamente, sendo acompanhadas ambulatorialmente a cada 06 meses.

Cada paciente levava, em média, 16 semanas para cumprir todo o protocolo.

O anexo 2 mostra o fluxograma com todo protocolo da pesquisa.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.10.1 Plano Amostral

Uma das variáveis de desfecho, o percentual de anágenos, foi utilizado para o cálculo do tamanho da amostra.

O teste t de Student é a solução clássica para lidar com esse tipo de teste de hipóteses. Assim, o cálculo do tamanho amostral através desse teste é bem definido.

Para a variável percentagem de anágenos, deseja-se detectar uma diferença de 10% das médias do grupo Minoxidil e Placebo. Considerando 40% como o valor mínimo dessa variável e 95% como o valor máximo, teríamos uma estimativa do desvio padrão de 13,75%. O valor do poder desejado é de 0,95.

Com essas condições o tamanho de amostra calculado foi de 51 indivíduos por grupo. O poder do teste e a diferença detectável com segurança nas medidas da variável teria a relação apresentada no gráfico abaixo

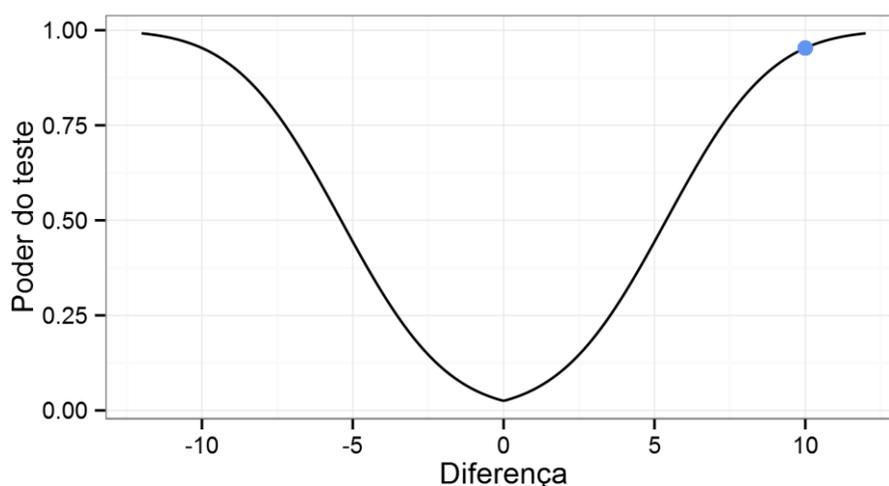


Gráfico 1 – Relação entre o poder do teste e a diferença detectável das medidas da variável.

Portanto seria necessário um tamanho de amostra de 51 indivíduos em cada grupo para detectar uma diferença de 10% com um poder de, no mínimo, 0,95.

Se o tamanho da amostra for de 25 indivíduos por grupo, o poder do teste para detectar a mesma de diferença de 10% passa a ser, aproximadamente, 0,71. O gráfico seguinte mostra a relação entre o tamanho amostral por grupo e o poder do teste para avaliar uma diferença esperada de 10% entre a medida dos dois grupos.

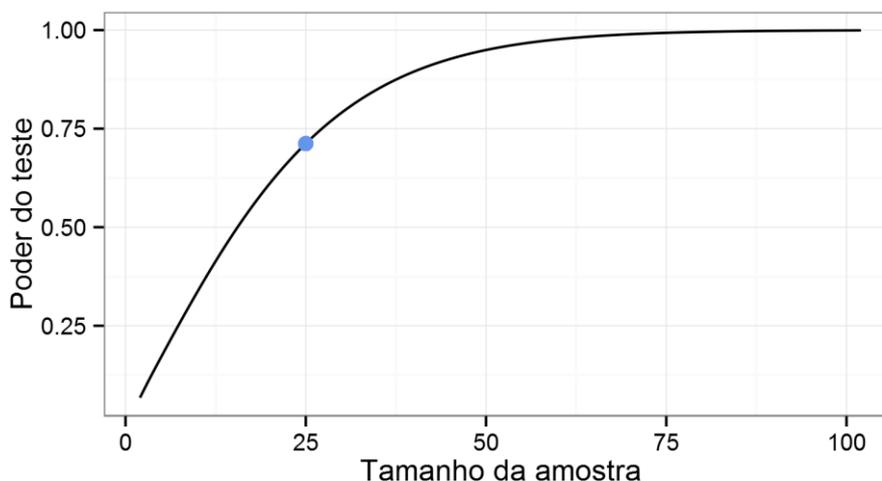


Gráfico 2 – Relação entre o poder do teste e tamanho amostral de cada grupo para detectar uma diferença de 10%.

4.10.2 Análise dos Dados

A análise estatística dos dados foi realizada por um grupo de estatísticos independentes do pesquisador, ligados à Universidade de Brasília.

As análises de associações entre as variáveis e de interesse e os gráficos foram software R 3.0.1. (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria. ISBN 3-900051-07-0. URL <http://www.R-project.org>).

As análises de associação entre as variáveis de interesse foram realizadas com a ajuda de análises descritivas. Também foram aplicados testes de hipóteses com o objetivo de verificar se as relações encontradas são estatisticamente significantes.

A natureza das variáveis (categórica ou contínua) definiram a maneira como elas deveria ser tratadas.

A análise entre duas variáveis categóricas foi baseada no teste qui-quadrado de independência ou, nos casos em que os dados das variáveis eram inferiores a 5, pelo p-valor simulado de Monte Carlo.

Na análise de duas variáveis contínuas, quando ambas eram do tipo quantitativo, houve duas formas de analisar a maneira como estavam associadas: a) através da categorização das variáveis e análise pelo teste do qui-quadrado ou p-simulado de Monte Carlo; b) pelo Coeficiente de Correlação de Pearson, quando as variáveis aleatórias envolvidas tinham distribuição normal bidimensional, ou pelo Coeficiente de Correlação dos Postos de Spearman, um teste do tipo não paramétrico, quando as variáveis não tinham tal distribuição.

Para analisar uma variável contínua dentro de cada categoria da variável qualitativa, utilizou-se o R² como medida para quantificar o grau de dependência das duas variáveis analisadas. Quando a normalidade dos dados não era verificada, o teste não paramétrico de Wilcoxon foi utilizado considerando-se o valor da mediana e a amplitude interquartil.

Para avaliar dados em painel, quando as características de uma população eram mensurados em ordem cronológica, foi utilizado o Estimador de Diferenças em Diferenças. Esse estimador avalia o efeito do tratamento levando em consideração a distribuição inicial das características dos indivíduos. Foi utilizado o método de regressão linear para testar a significância estatística desse estimador e com isso calcular os intervalos de confiança do efeito.

A significância foi considerada em caso de $p < 0,05$.

4.11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi realizada de acordo com a regulamentação nacional para pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução nº. 466/2012) e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o Registro nº. 152/2011 (vide Anexo 3). O estudo está ainda registrado no ClinicalTrials.gov sob o número de identificação NCT 01655108.

As pacientes assinaram o TCLE e o Termo de Cessão de Imagem, após ter sido assegurado a compreensão dos mesmos, sobretudo quanto à possibilidade de serem alocadas no grupo que receberia o placebo. Uma cópia do TCLE foi entregue a paciente e outra arquivada pelo pesquisador.

Foram realizados exames laboratoriais de rotina, normalmente solicitados para investigação de AAGF e todas as pacientes concordaram em se submeter à biópsia do couro cabeludo.

Todos os exames, invasivos e semi-invasivos, à exceção dos exames de sangue, foram realizados pela pesquisadora, em ambiente propício e as pacientes eram devidamente orientadas e acompanhadas quanto aos cuidados necessários.

Foi garantido às pacientes do grupo placebo o tratamento através da mesoterapia capilar com minoxidil 0,5%, em caso de resultados positivos da pesquisa. Para todas as pacientes, garantiu-se o acompanhamento ambulatorial a cada 06 meses para monitoramento da sua alopecia, realizado no serviço onde foi realizada a pesquisa, com o pesquisador principal.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 PERFIL DAS PACIENTES – DADOS DESCRITIVOS (PLACEBO *versus* MONOXIDIL)

5.1.1 Número de Sujeitos

Entre as pacientes encaminhadas ao serviço com queixa de alopecia no período de março de 2012 a janeiro de 2013, 58 mulheres apresentavam quadro clínico compatível com AAGF e se encaixavam nos critérios de inclusão para o estudo. Destas, 04 pacientes foram excluídas antes do início do tratamento: 02 porque a biópsia não confirmou o diagnóstico, revelando índice T:V maior que 7:1, 01 porque houve erro na técnica de corte do exame histopatológico e a paciente recusou-se a repetir o exame e a quarta paciente desistiu porque iria mudar de cidade.

Outras quatro pacientes desistiram ou foram excluídas do protocolo, após terem iniciado o tratamento: 01, do grupo placebo, por apresentar cefaléia intensa após duas sessões consecutivas e 03 por se ausentarem das sessões em mais de 05 episódios ou não retornarem para os exames de controle (01 do GM, 02 do GP).

Cinquenta pacientes concluíram o estudo, 24 do grupo controle e 26 do grupo tratado.

5.1.2 Idade

Foram incluídas no estudo pacientes entre 18 e 65 anos.

Apesar da randomização ser não-pareada, não houve diferença estatística na distribuição dos valores de idade entre os grupos.

No Grupo que recebeu placebo, a média de idade foi de 43,4 ($\pm 2,5$) anos enquanto no grupo tratado essa média foi de 44,5 ($\pm 2,1$) anos.

A Tabela 1, a seguir, apresenta as principais medidas resumo para idade nos Grupos Placebo e Minoxidil, e o Gráfico 3, a seguir, destaca a distribuição por faixa etária, por grupo.

Tabela 1 – Medidas de resumo da idade das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | Idade | | | | |
|--------------|--------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | 43,4 ($\pm 2,5$) | 40 | 12,8 | 22 | 64 |
| Minoxidil | 44,5 ($\pm 2,1$) | 44 | 10,9 | 25 | 64 |
| TOTAL | 43,9 ($\pm 1,6$) | 43 | 11,8 | 22 | 64 |

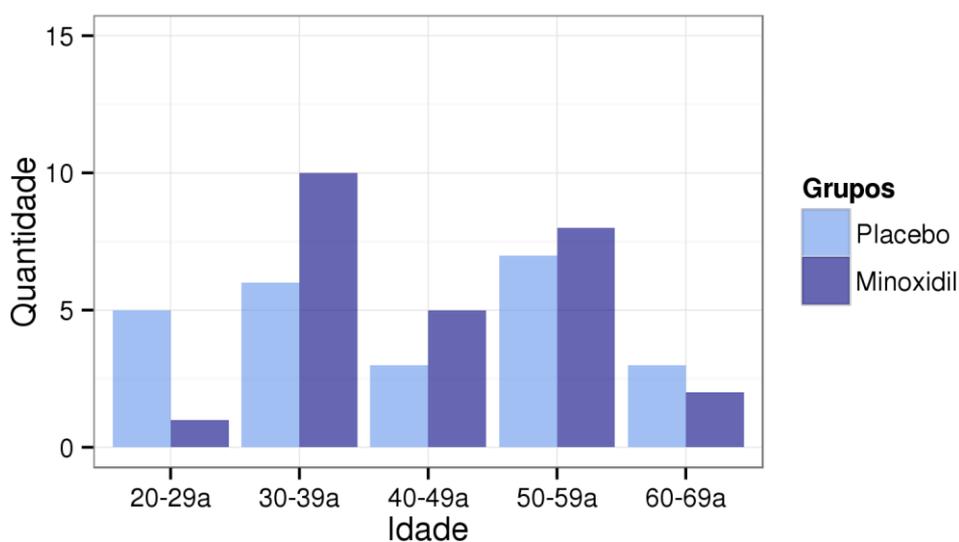


Gráfico 3 – Distribuição da idade, segundo os grupos.

5.1.3 Fototipo

As mulheres foram classificadas em fototipos segundo classificação de Fitzpatrick. A maioria das pacientes, 28 (51,9%), tinha fototipo 3 - 12 (50%) pacientes do Grupo Placebo e 16 (61,5%) pacientes do Grupo Minoxidil - e fototipo 2 - 07 (29,2%) pacientes e 08 (30,8%) pacientes nos Grupos Placebo e Minoxidil,

respectivamente. Na soma dos grupos, 01(1,6%) paciente tinham fototipo 1, 08 (14,8%) pacientes fototipo 4 e 02 (3,7%) fototipo 5.

Não houve diferença significativa entre os grupos na distribuição dessa variável.

No Gráfico 4, a seguir, é possível visualizar a distribuição dessa variável segundo os grupos estudados.

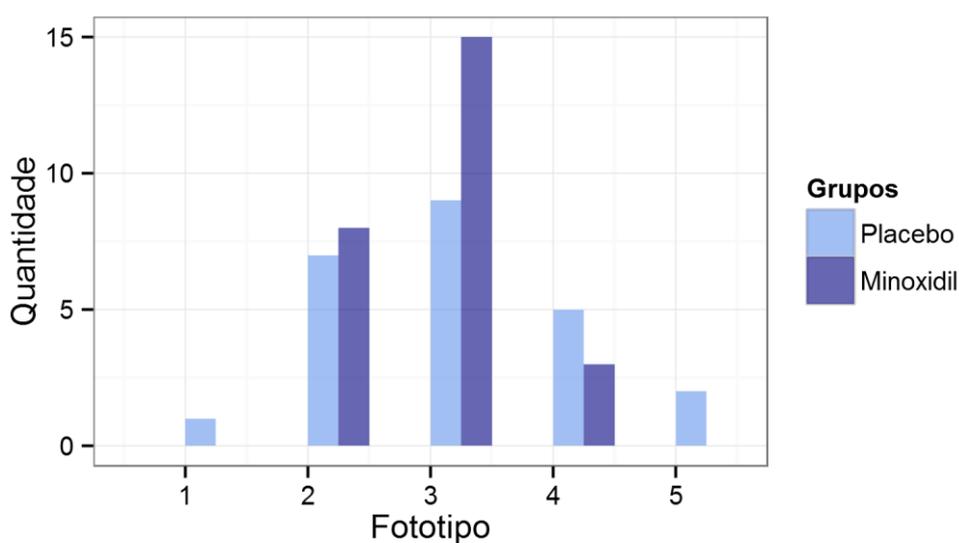


Gráfico 4 – Distribuição da fototipo, segundo os grupos.

5.1.4 Estado Civil

A distribuição da frequência do estado civil segundo os grupos também se revelou similar, conforme exposto no Gráfico 5, a seguir.

A maioria das mulheres 28 (51,9%) era casada, sendo 12 (50%) no Grupo Placebo e 16 (61,5%) no Grupo Minoxidil, mas a diferença entre o número de mulheres solteiras e casadas foi menor no GP que no GM.

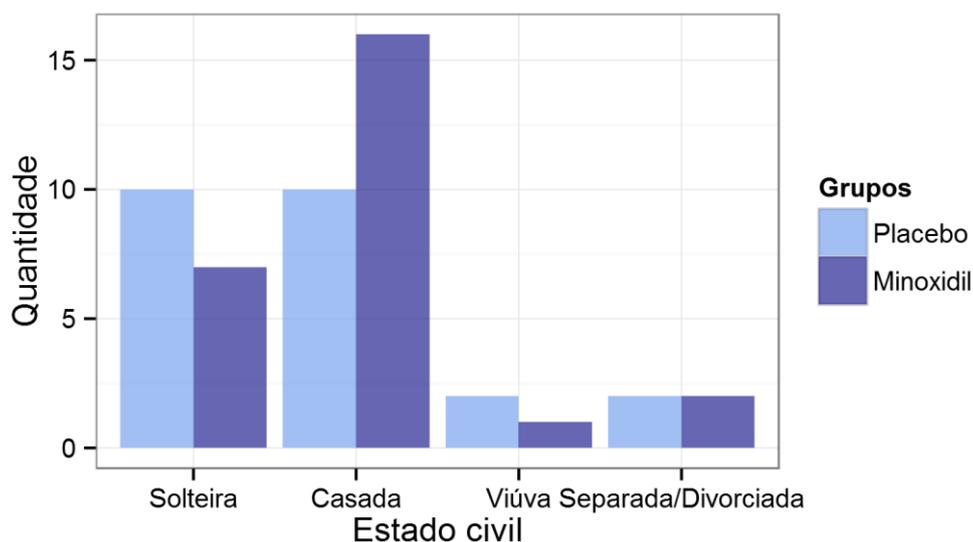


Gráfico 5 – Distribuição do estado civil, segundo os grupos.

5.1.5 Idade de Início e Tempo de Doença

A média de idade de início da doença, referida pelas pacientes, foi de 31,4(+1,6) anos com mínimo de 15 e máximo de 58 anos, desvio padrão de 12,1 anos para os dois grupos 1.

A Tabela 2, a seguir, detalha os valores dos grupos individualmente.

Tabela 2 – Medidas de resumo da idade de início das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | Idade em anos | | | | |
|------------------|-------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | 32,3 (\pm 2,7) | 26,0 | 14,2 | 15,0 | 58,0 |
| Minoxidil | 30,5 (\pm 1,8) | 30,0 | 9,6 | 16,0 | 54,0 |
| TOTAL | 31,4 (\pm 1,6) | 27,5 | 12,1 | 15,0 | 58,0 |

Em ambos os grupos percebe-se um pico de idade de início da doença entre 20 e 29 anos, seguidos de um platô na faixa entre os 40 e 59 anos. No grupo tratado observou-se maior relato de início de doença entre 30 e 39 anos do que no grupo placebo, porém, sem significância estatística, conforme os dados demonstrados no Gráfico 6, a seguir. Interessante notar que nenhuma paciente relatou início do quadro após os 60 anos.

Em outra análise, a maioria das pacientes de ambos os grupos (70,8% do GP e 76,9% do GM) refere quadro de alopecia há mais de cinco anos, enquanto apenas uma minoria, especificamente no GM (7,7%), apresenta o quadro entre 6 meses e 01 ano. No Gráfico 7, a seguir, é possível visualizar a comparação entre os grupos.

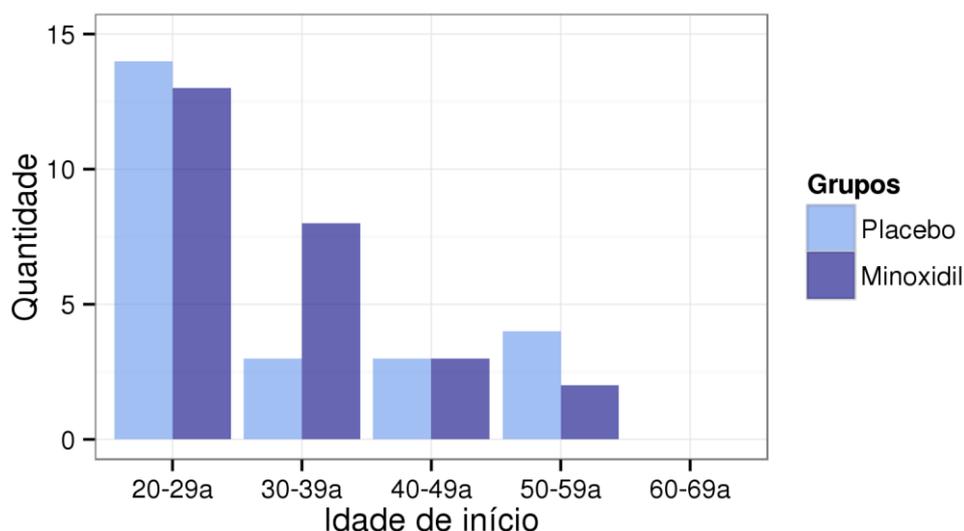


Gráfico 6 – Densidade da idade de início de doença, segundo os grupos.

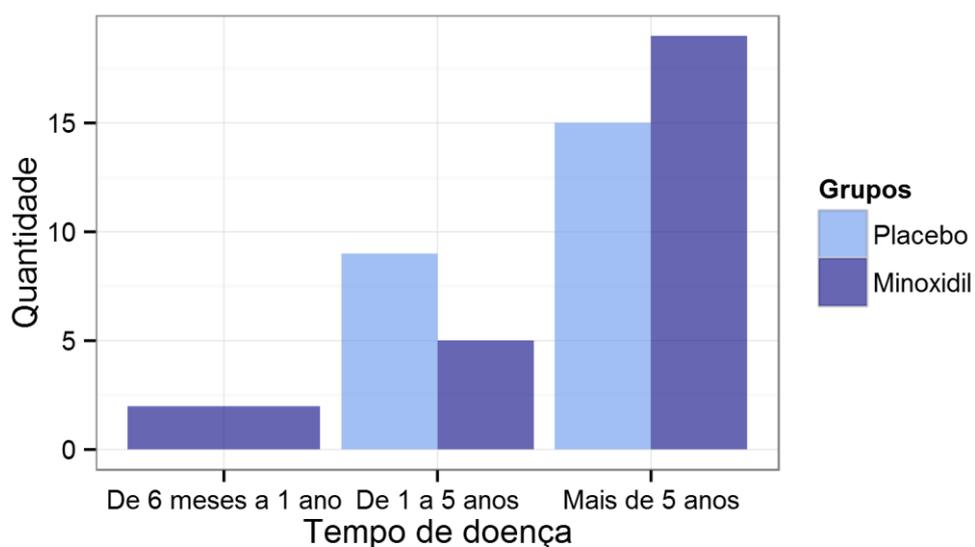


Gráfico 7 – Distribuição do tempo de doença, segundo os grupos.

5.1.6 Queixa Principal

As pacientes foram questionadas quanto ao principal motivo da sua consulta, se era a queda de seus cabelos, a diminuição no volume dos mesmos ou ambos.

Houve uma distribuição proporcional entre os grupos, conforme o Gráfico 8, a seguir.

Observou-se que a maior parte dos pacientes dos dois grupos queixou-se de queda e diminuição do volume simultaneamente.

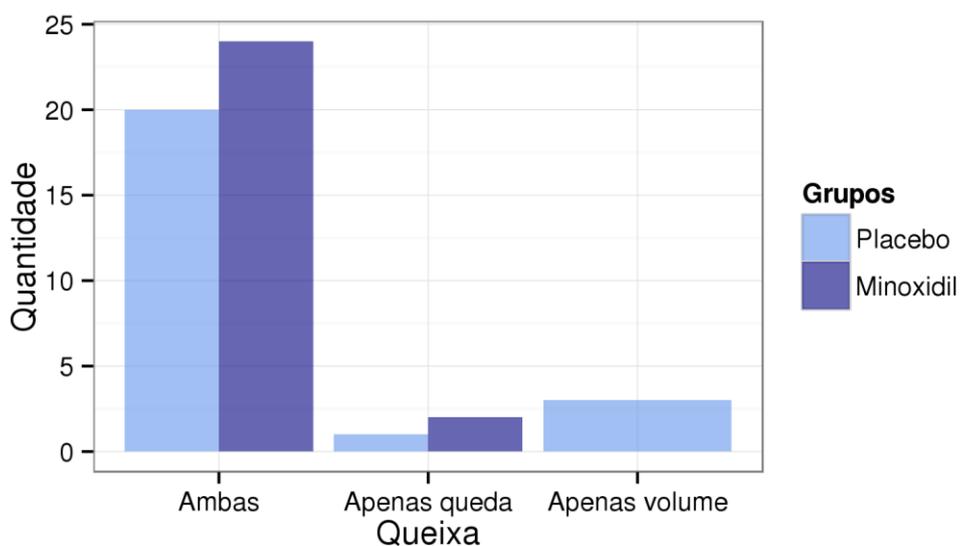


Gráfico 8 – Distribuição das queixas principais, segundo os grupos.

5.1.7 História Familiar

A história familiar foi um dado relevante na investigação.

A distribuição da frequência da história familiar positiva entre as pacientes estudadas está representada no Gráfico 9, a seguir.

Na análise conjunta, observou-se relação significativamente maior entre a história paterna (57,41%) do que materna (31,48%), com intervalo de confiança de 95% e $p=0,012$.

Houve diferença estatisticamente significativa entre o GM quando comparado ao GP, quando avaliada a categoria “irmãos com alopecia”, com maior acometimento no GM $p=0,009$.

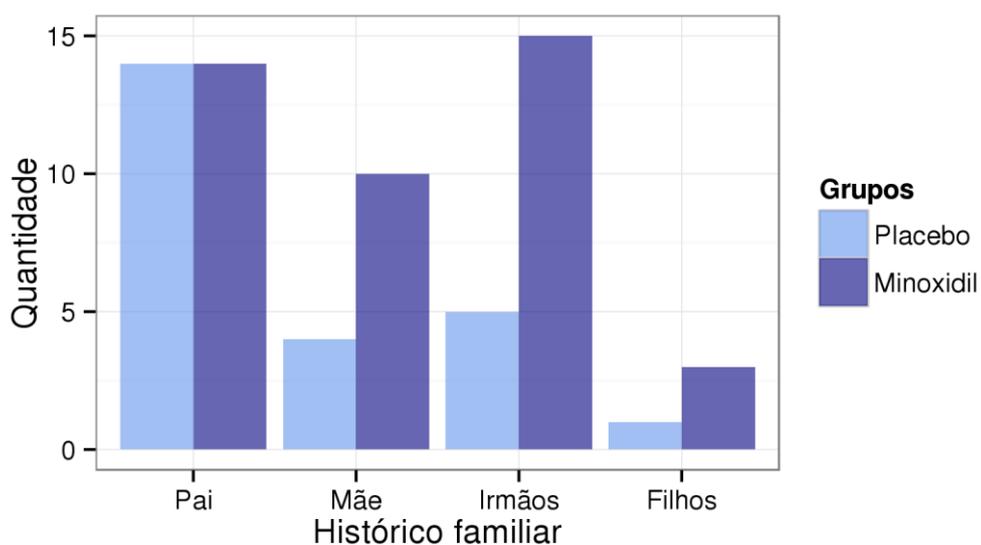


Gráfico 9 – Distribuição do histórico familiar, segundo os grupos.

Obs.: p-valor=0,009.

5.1.8 Sintomas Associados

Sintomas associados ao quadro de alopecia como coceira, queimação e/ou ardência e vermelhidão foram questionados às pacientes de ambos os grupos.

As pacientes apresentaram baixa frequência dessas queixas, sem diferenças entre os dois grupos estudados; sua distribuição está representada no Gráfico 10, a seguir.

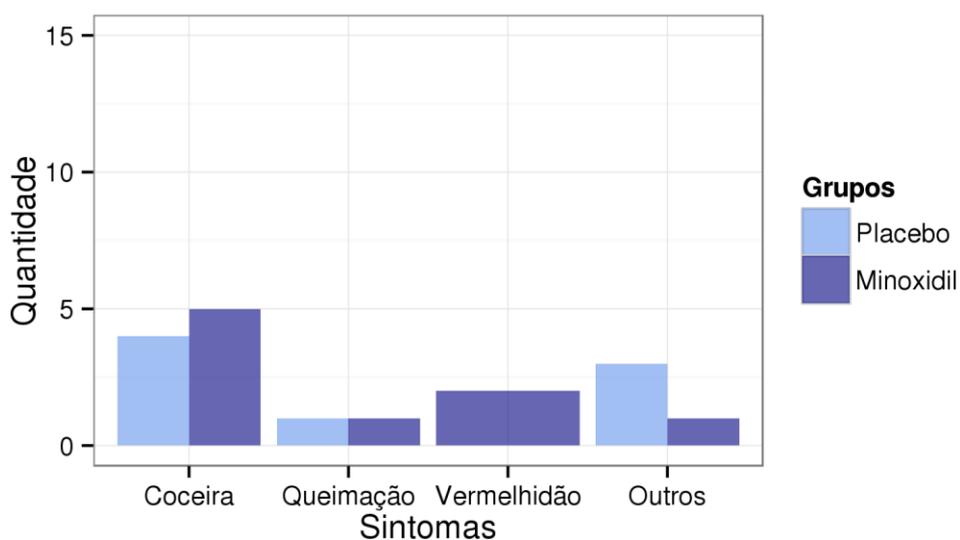


Gráfico 10 – Distribuição dos sintomas, segundo os grupos.

5.1.9 Classificação

As pacientes foram distribuídas, conforme a classificação de Ludwig, em graus 1, 2 ou 3.

A distribuição desta variável foi similar entre os grupos, não havendo diferença estatística.

Trinta e cinco pacientes (64,8%), foram classificada como grau 1 de Ludwig. Entre elas, 17 (31,5%) eram do Grupo Placebo e 18 (33,3%) pertenciam ao grupo tratado.

A Tabela 3, a seguir, apresenta a distribuição da classificação da AAGF entre os grupos por faixa etária.

Tabela 3 – Distribuição das idades categorizadas em relação à classificação de Ludwig, segundo os dois grupos.

| Idade | Placebo | | | | Minoxidil | | | |
|--------------|----------------------|------------|------------|--------------|-------------|------------|------------|--------------|
| | Classificação Ludwig | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | Total | 1 | 2 | 3 | Total |
| 20-29 | 4 (14,81%) | 1 (3,70%) | 0 (0,00%) | 5 (18,52%) | 1 (3,70%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 1 (3,70%) |
| 30-39 | 3 (11,11%) | 3 (11,11%) | 1 (3,70%) | 7 (25,93%) | 8 (29,63%) | 2 (7,41%) | 0 (0,00%) | 10 (37,04%) |
| 40-49 | 2 (7,41%) | 1 (3,70%) | 1 (3,70%) | 4 (14,81%) | 4 (14,81%) | 1 (3,70%) | 0 (0,00%) | 5 (18,52%) |
| 50-59 | 5 (18,52%) | 2 (7,41%) | 0 (0,00%) | 7 (25,93%) | 3 (11,11%) | 3 (11,11%) | 2 (7,41%) | 8 (29,63%) |
| 60-69 | 3 (11,11%) | 0 (0,00%) | 1 (3,70%) | 4 (14,81%) | 2 (7,41%) | 0 (0,00%) | 1 (3,70%) | 3 (11,11%) |
| Total | 17 (62,96%) | 7 (25,93%) | 3 (11,11%) | 27 (100,00%) | 18 (66,67%) | 6 (22,22%) | 3 (11,11%) | 27 (100,00%) |

Não foram encontradas correlações significativas entre o grau de alopecia e o tempo de doença ou idade de início do quadro.

Houve correlação positiva entre o grau III de Ludwig e o achado dermatoscópico “pigmentação em favo de mel” quando aplicado o teste do qui-quadrado ($p=0,007$).

Não houve correlação entre a classificação e os outros achados dermatoscópicos ou dados demográficos.

5.1.10 Achados Dermatoscópicos

Todas as pacientes apresentaram, à dermatoscopia capilar, achados compatíveis com AAGF.

Cem por cento das pacientes apresentavam diversidade capilar >20%, uma vez que essa era uma condição *sine qua non* para o diagnóstico dermatoscópico de AAGF.

Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos quanto aos achados compatíveis com AAG.

Achados característicos da AAG como sinal peripilar, pigmentação em favo-de-mel e pontos amarelos foram frequentemente encontrados, com ocorrência discretamente maior do sinal peripilar em ambos os grupos. A presença de pontos brancos foi um achado menos frequente.

Foi possível observar uma associação estatisticamente relevante entre a idade e a presença de “pigmentação em favo-de-mel” e idade e presença de sinal peripilar quando analisados os dois grupos conjuntamente.

A Tabela 4, a seguir, sumariza a distribuição das alterações dermatoscópicas encontradas por grupos. A distribuição dos achados dermatoscópicos com relevância estatística de acordo com a idade podem ser visualizadas nas Tabelas 5 e 6, a seguir; na Tabela 7, a seguir, tem-se o resumo dos testes realizados.

Tabela 4 – Distribuição (e percentual em relação ao total) dos achados dermatoscópicos, segundo grupos e total.

| Grupo | Achados dermatoscópicos | | | |
|--------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Sinal peripilar | P. amarelos | Favo de mel | P. brancos |
| Placebo | 16 (32,0%) | 13 (26,0%) | 16 (32,0%) | 7 (14,0%) |
| Minoxidil | 18 (36,0%) | 15 (30,0%) | 12 (24,0%) | 5 (10,0%) |
| TOTAL | 34 (68,0%) | 28 (56,0%) | 28 (56,0%) | 12 (24,0%) |



Figura 6 – Achados tricoscópicos.

Obs.: diversidade capilar > 20%, pontos amarelos, sinal peripilar

Tabela 5 – Distribuição das idades categorizadas em relação à presença de Sinal Peripilar, segundo os grupos.

| Idade | Placebo | | | Minoxidil | | |
|--------------|-----------------|-------------|--------------|------------|-------------|--------------|
| | Sinal Peripilar | | | | | |
| | Não | Sim | Total | Não | Sim | Total |
| 20-29 | 0 (0,00%) | 5 (18,52%) | 5 (18,52%) | 0 (0,00%) | 1 (3,70%) | 1 (3,70%) |
| 30-39 | 2 (7,41%) | 5 (18,52%) | 7 (25,93%) | 2 (7,41%) | 8 (29,63%) | 10 (37,04%) |
| 40-49 | 2 (7,41%) | 2 (7,41%) | 4 (14,81%) | 2 (7,41%) | 3 (11,11%) | 5 (18,52%) |
| 50-59 | 3 (11,11%) | 4 (14,81%) | 7 (25,93%) | 2 (7,41%) | 6 (22,22%) | 8 (29,63%) |
| 60-69 | 2 (7,41%) | 2 (7,41%) | 4 (14,81%) | 3 (11,11%) | 0 (0,00%) | 3 (11,11%) |
| Total | 9 (33,33%) | 18 (66,67%) | 27 (100,00%) | 9 (33,33%) | 18 (66,67%) | 27 (100,00%) |

Tabela 6 – Distribuição das idades categorizadas em relação à presença de Favo-de-Mel, segundo os grupos.

| Idade | Placebo | | | Minoxidil | | |
|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|
| | Favo de Mel | | | | | |
| | Não | Sim | Total | Não | Sim | Total |
| 20-29 | 3 (11,11%) | 2 (7,41%) | 5 (18,52) | 1 (3,70%) | 0 (0,00%) | 1 (3,70%) |
| 30-39 | 1 (3,70%) | 6 (22,22%) | 7 (25,93%) | 8 (29,63%) | 2 (7,41%) | 10 (37,04%) |
| 40-49 | 2 (7,41%) | 2 (7,41%) | 4 (14,81%) | 2 (7,41%) | 3 (11,11%) | 5 (18,52%) |
| 50-59 | 3 (11,11%) | 4 (14,81%) | 7 (25,93%) | 3 (11,11%) | 5 (18,52%) | 8 (29,63%) |
| 60-69 | 1 (3,70%) | 3 (11,11%) | 4 (14,81%) | 0 (0,00%) | 3 (11,11%) | 3 (11,11%) |
| Total | 10 (37,04%) | 17 (62,96%) | 27 (100,00%) | 14 (51,85%) | 13 (48,15%) | 27 (100,00%) |

Tabela 7 – Coeficientes de correlação de Spearman e seus respectivos p-valores dos testes para a correlação significativa.

| Variáveis | Estatística do Teste | p-valor |
|---------------------------|----------------------|---------|
| Idade vs. Ludwig | 2.82 | 0.24 |
| Idade vs. Sinal Peripilar | 458.00 | 0,01* |
| Idade vs. Pontos Amarelos | 365.00 | 0.97 |
| Idade vs. Favo de Mel | 235.00 | 0,03* |
| Idade vs. Pontos Brancos | 240.00 | 0.59 |

Obs.: * p-valor significativo a 5%

5.1.11 Valores de Ferritina por Grupo

Os valores de referência da ferritina situam-se entre 10 e 250ng/mL.

Nenhuma paciente apresentou valores abaixo de 15ng/mL, com valor médio de 84,9ng/mL(\pm 9,0), mediana de 63,3ng/mL, mínimo 15,3ng/mL, máximo 279,8ng/mL e desvio padrão 66ng/mL, sem diferença significativa entre os grupos, conforme evidencia a Tabela 8, a seguir.

A distribuição dos valores de ferritina por grupo, extratificada em faixas de <20ng/mL, entre 20ng/mL - 40ng/mL e \geq 40ng/mL, pode ser observada no Gráfico 11, a seguir.

Tabela 8 – Medidas de resumo da ferritina das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | Ferritina (ng/mL) | | | | |
|------------------|--------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | 98,9 (\pm 14,0) | 72,0 | 73,0 | 15,3 | 279,8 |
| Minoxidil | 70,8 (\pm 10,8) | 55,3 | 56,1 | 17,4 | 277,6 |
| TOTAL | 84,9 (\pm 9,0) | 63,3 | 66,0 | 15,3 | 279,8 |

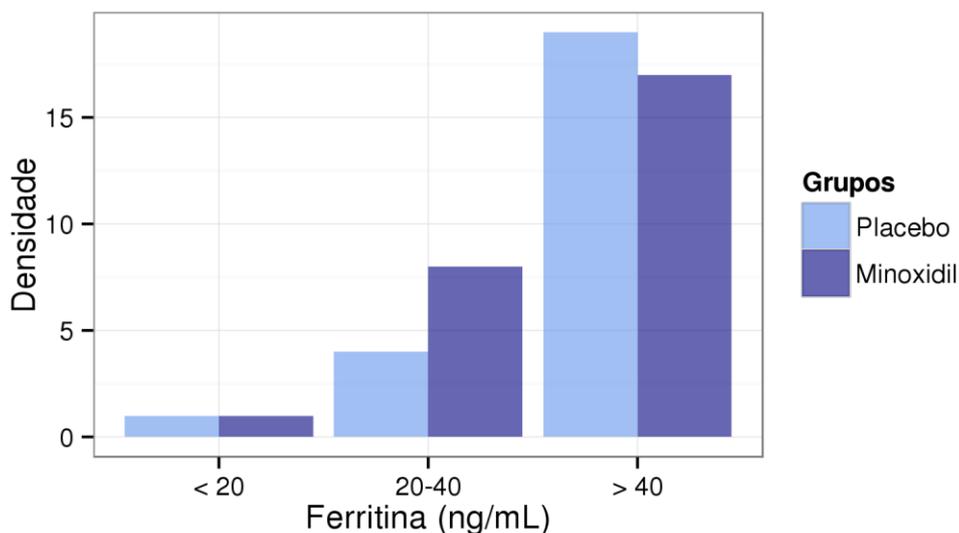


Gráfico 11 – Distribuição da ferritina categorizada, segundo os grupos.

5.1.12 Valores de Vitamina D por Grupo

As medidas de 25OH vitamina D foram similares entre as pacientes do estudo, com mediana de 26,6ng/mL e desvio padrão de 9,8ng/mL, quando considerado “n” inicial de 54 pacientes.

Na Tabela 9, a seguir, é possível observar as medidas de resumo de vitamina D por grupo, e, no Gráfico 12, a seguir, a distribuição por faixas de valores.

Tabela 9 – Medidas de resumo da vitamina D das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | Vitamina D(ng/mL) | | | | |
|------------------|--------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | 27,6 ($\pm 1,7$) | 26,8 | 8,7 | 13,9 | 49,0 |
| Minoxidil | 26,8 ($\pm 2,1$) | 25,2 | 11,0 | 13,0 | 57,0 |
| TOTAL | 27,2 ($\pm 1,3$) | 26,6 | 9,8 | 13,0 | 57,0 |

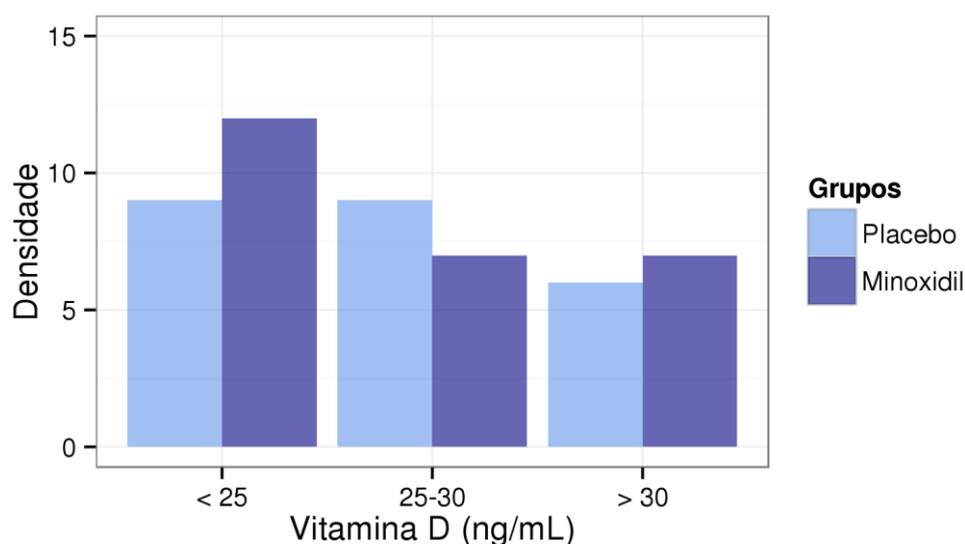


Gráfico 12 – Distribuição da vitamina D, segundo os grupos.

5.1.13 Valores de Zinco por Grupo

Também foi dosado o zinco plasmático das pacientes de ambos os grupos.

Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos e observou-se que a grande maioria das mulheres apresentavam valores normais desse mineral (70-150 mcg/dL).

A distribuição dos valores encontrados pode ser vista no Gráfico 13, a seguir.

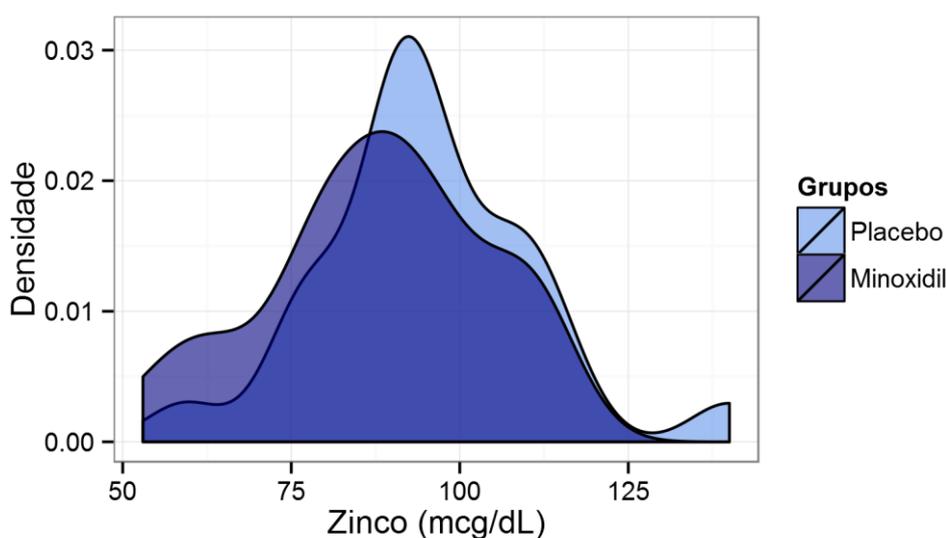


Gráfico 13 – Densidade do zinco, segundo os grupos.

5.1.14 Achados Anatomopatológicos

5.1.14.1 Inflamação

A inflamação perifolicular não foi um achado relevante no exame anatomopatológicos das nossas pacientes, nem no fragmento retirado da região acometida, nem da região occipital utilizada como controle.

Não foram encontradas diferenças nos achados relativos à inflamação, pré e pós-tratamento.

Apenas em uma paciente do grupo placebo foi descrito o achado de *stellae*, alteração classicamente encontrada na AAG, no fragmento da região fronto-parietal, pré-tratamento.

5.1.14.2 Índice T:V Occipital

Serão apresentados os resultados do índice T:V occipital em análise conjunta ao índice T:V fronto-parietal em seção posterior, embora não represente uma de desfecho.

As Tabelas 10 e 11, a seguir, apresentam o resumo das correlações estatísticas e os respectivos testes empregados entre as diversas variáveis descritivas, tanto quantitativas quanto qualitativas, avaliadas no estudo.

Tabela 10 – Estatística do teste Mann-Whitney e seus respectivos p-valores para comparação entre os grupos placebo e Minoxidil.

| Variável | Estatística do teste | p-valor |
|---|-----------------------------|----------------|
| Idade | 300,5 | 0,831 |
| Idade de início | 303,0 | 0,867 |
| Tempo de doença | 259,5 | 0,311 |
| Classificação: Dor | 182,5 | 0,010* |
| Achados Tricograma : % Anágenos Antes | 351,0 | 0,455 |
| Achados Tricograma : % Telógenos Antes | 267,0 | 0,388 |
| Achados Tricograma : % Distróficos Antes | 336,0 | 0,648 |
| Ferritina (ng/mL) | 395,5 | 0,107 |
| Vitamina D (ng/mL) | 338,5 | 0,614 |
| Zinco (mcg/dL) | 381,5 | 0,180 |

Obs.: * p-valor significativo a 5%

Tabela 11 – Estatística do teste qui-quadrado e seus respectivos p-valores para comparação entre os grupos placebo e Minoxidil.

| Variável | Estatística do teste | p-valor |
|---|----------------------|---------|
| Estado Civil | 2,171 | 0,537 |
| Fototipo | 4,995 | 0,296 |
| Queixa Principal: Queda | 3,457 | 0,099 |
| Queixa Principal: Diminuição do Volume | 0,275 | 0,999 |
| Histórico Familiar: Pai | 0,102 | 0,785 |
| Histórico Familiar: Mãe | 2,941 | 0,115 |
| Histórico Familiar: Pai e Mãe | 1,230 | 0,409 |
| Histórico Familiar: Irmãos | 7,065 | 0,009* |
| Histórico Familiar: Filhos | 0,921 | 0,633 |
| Sintoma: Coceira | 0,556 | 0,999 |
| Sintoma: Ardência / Queimação | 0,003 | 0,999 |
| Sintoma: Vermelhidão | 1,923 | 0,488 |
| Classificação: Ludwig | 0,288 | 0,902 |
| Sinal Peripilar Fronto-Parietal | 0,038 | 0,999 |
| Pontos Amarelos Fronto-Parietal | 0,063 | 0,999 |
| Pigmentação em "Favo de Mel" Fronto-Parietal | 2,131 | 0,175 |
| Pontos Brancos Fronto-Parietal | 0,675 | 0,505 |
| Índice T:V Fronto-Parietal Antes ¹ | 0,007 | 0,999 |
| Índice T:V Occipital Antes | 1,465 | 0,519 |

Obs.: ¹ O teste foi realizado apenas com as categorias "≤4:1" e "4,1:1 – 7:1" pois não haviam pacientes na amostra pertencente à categoria "≥7:1". * p-valor significativo a 5%.

5.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DE DESFECHO PRÉ-TRATAMENTO (PLACEBO *versus* MONOXIDIL)

5.2.1 Achados do Tricograma

Não houve diferença estatística entre os grupos para nenhuma das variáveis analisadas através do tricograma.

As medidas de resumo dos percentuais de fios anágenos, telógenos e distróficos encontrados nos tricogramas das pacientes distribuídas por grupo estão demonstradas nas Tabelas 12, 13 e 14, a seguir.

Tabela 12 – Medidas de resumo do percentual de fios anágenos, segundo grupos e total.

| Grupo | | Fios Anágenos (%) | | | | |
|-----------|-------|--------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 71,8 ($\pm 1,9$) | 73,6 | 9,1 | 46,0 | 83,1 |
| Minoxidil | Antes | 69,9 ($\pm 1,9$) | 71,2 | 9,8 | 53,2 | 86,0 |
| TOTAL | Antes | 70,8 ($\pm 1,3$) | 72,4 | 9,5 | 46,0 | 86,0 |

Tabela 13 – Medidas de resumo do percentual de fios telógenos, segundo grupos e total.

| Grupo | | Fios Telógenos (%) | | | | |
|-----------|-------|--------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 18,4 ($\pm 1,6$) | 20,1 | 7,9 | 2,0 | 38,8 |
| Minoxidil | Antes | 21,1 ($\pm 1,7$) | 19,0 | 8,7 | 9,3 | 38,6 |
| TOTAL | Antes | 19,8 ($\pm 1,2$) | 19,6 | 8,4 | 2,0 | 38,8 |

Tabela 14 – Medidas de resumo do percentual de fios distróficos, segundo grupos e total.

| Grupo | | Fios distróficos (%) | | | | |
|-----------|-------|----------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 9,8 ($\pm 2,3$) | 6,7 | 11,3 | 0,0 | 52,0 |
| Minoxidil | Antes | 8,4 ($\pm 1,6$) | 5,2 | 8,1 | 1,3 | 32,8 |
| TOTAL | Antes | 9,1 ($\pm 1,4$) | 5,8 | 9,7 | 0,0 | 52,0 |

5.2.2 Índice T:V Fronto-Parietal

O índice T:V foi analisado estatisticamente tanto em seu valores absolutos, quanto categorizado pelas faixas pré-definidas nos critérios diagnósticos.

Entre as pacientes do grupo controle 25 (92,6%) tinham índice T:V fronto-parietal $<4:1$ e apenas 02 (7,4%) tinham índice T:V fronto-parietal entre 4:1 e 7:1.

No grupo tratado os resultados foram semelhantes, 24 (88,9%) das pacientes apresentavam índice T:V fronto-parietal $<4:1$ e 03 (11,1%) tinham índice entre 4:1 e 7:1.

Pacientes que apresentaram índice T:V $>7:1$ (02) foram excluídas do estudo, antes de iniciado o protocolo de tratamento.

Quanto ao índice T:V occipital, também não houve diferença entre os grupos, mas a distribuição das pacientes foi oposta, com maior percentual de pacientes apresentando índice T:V $>7:1$. Quinze pacientes (55,7%) do grupo controle e 14 (51,7%) do grupo tratado apresentavam índice T:V normal nessa área. Menos de 20% das pacientes (06 do GP e 04 do GM) apresentavam comprometimento occipital, representado por um índice T:V $< 4:1$, o que correspondeu aos achados clínicos. Não foi possível encontrar correlações entre variáveis como idade e classificação da alopecia com o índice T:V em nossa amostra.

A distribuição do índice T:V fronto-parietal e occipital em relação à classificação de Ludwig encontra-se nas Tabelas 15 e 16, a seguir, enquanto as medidas de resumo dos índices T:V fronto-parietal e occipital estão pormenorizados nas Tabela 17 e 18, a seguir.

Tabela 15 – Distribuição do índice T:V fronto-parietal antes do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos.

| T:V Fronto- Parietal Antes | Placebo | | | | Minoxidil | | | |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | Classificação Ludwig | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | Total | 1 | 2 | 3 | Total |
| < 4:1 | 16 (59,26%) | 6 (22,22%) | 3 (11,11%) | 25 (92,59%) | 15 (55,56%) | 6 (22,22%) | 3 (11,11%) | 24 (88,89%) |
| 4:1 e 7:1 | 1 (3,70%) | 1 (3,70%) | 0 (0,00%) | 2 (7,41%) | 3 (11,11%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 3 (11,11%) |
| > 7:1 | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) |
| Total | 17 (62,96%) | 7 (25,93%) | 3 (11,11%) | 27 (100,00%) | 18 (66,67%) | 6 (22,22%) | 3 (11,11%) | 27 (100,00%) |

Tabela 16 – Distribuição do índice T:V Occipital antes do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos.

| T:V Occipital Antes | Placebo | | | | Minoxidil | | | |
|---------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | Classificação Ludwig | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | Total | 1 | 2 | 3 | Total |
| < 4:1 | 4 (14,81%) | 1 (3,70%) | 1 (3,70%) | 6 (22,22%) | 3 (11,11%) | 1 (3,70%) | 0 (0,00%) | 4 (14,81%) |
| 4:1 e 7:1 | 3 (11,11%) | 2 (7,41%) | 1 (3,70%) | 6 (22,22%) | 5 (18,52%) | 3 (11,11%) | 1 (3,70%) | 9 (33,33%) |
| > 7:1 | 10 (37,04%) | 4 (14,81%) | 1 (3,70%) | 15 (55,56%) | 10 (37,04%) | 2 (7,41%) | 2 (7,41%) | 14 (51,85%) |
| Total | 17 (62,96%) | 7 (25,93%) | 3 (11,11%) | 27 (100,00%) | 18 (66,67%) | 6 (22,22%) | 3 (11,11%) | 27 (100,00%) |

Tabela 17 – Medidas de resumo do índice T:V (numérico) das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | | Índice T:V fronto-parietal (numérico) | | | | |
|-----------|-------|---------------------------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 2,4 ($\pm 0,2$) | 2,4 | 1,1 | 0,7 | 5,5 |
| Minoxidil | Antes | 2,6 ($\pm 0,3$) | 2,5 | 1,3 | 0,1 | 5,3 |
| TOTAL | Antes | 2,5 ($\pm 0,2$) | 2,5 | 1,2 | 0,1 | 5,5 |

Tabela 18 – Medidas de resumo do índice T:V (numérico) occipital das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | | Índice T:V occipital (numérico) | | | | |
|-----------|-------|---------------------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 7,8 ($\pm 0,9$) | 7,5 | 4,5 | 1,2 | 19,0 |
| Minoxidil | Antes | 9,1 ($\pm 0,9$) | 8,0 | 4,8 | 3,0 | 18,0 |
| TOTAL | Antes | 8,5 ($\pm 0,6$) | 7,6 | 4,7 | 1,2 | 19,0 |

5.2.3 Densidade Capilar e Número Total de Fios

Através do TrichoScan®, foi possível avaliar a densidade capilar (DC) e o número total de fios (NTF) da região fronto-parietal das pacientes.

A densidade capilar média para os dois grupos foi de 219,4 (+10,9) fios, com mínima de 72,9, máxima de 557,8, mediana de 201,9 e desvio padrão foi de 84,3. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Na distribuição por faixa etária, embora fosse possível observar uma discreta redução na densidade quando comparadas as faixa de 20-29 anos (mediana 257,5; desvio padrão 89,2) e 60-69 anos (mediana 197,5; desvio padrão 80,1) ao empregar-se o teste de correlação estatística R^2 , essa diferença não pode ser associada à idade. O mesmo ocorreu quanto à tentativa de correlacionar-se estatisticamente a DC e o NTF com a classificação da AAGF.

Valores detalhados para cada grupo estão expostos nas Tabelas 19, 20 e 21, a seguir.

Tabela 19 – Medidas de resumo da densidade capilar, segundo grupos e total.

| Grupo | | Densidade capilar | | | | |
|--------------|--------------|----------------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 214,5 (±16,5) | 176,8 | 80,8 | 113,0 | 375,4 |
| Minoxidil | Antes | 224,0 (±14,8) | 219,8 | 75,2 | 97,9 | 398,5 |
| TOTAL | Antes | 219,4 (±10,9) | 201,9 | 77,3 | 97,9 | 389,5 |

Tabela 20 – Medidas de resumo da densidade capilar antes do tratamento, segundo a faixa etária*.

| Grupo | Densidade capilar antes | | | | |
|--------------|-------------------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| 20-29 | 261,3 (±36,4) | 257,5 | 89,2 | 158,3 | 398,5 |
| 30-39 | 208,5 (±14,4) | 201,9 | 59,2 | 126,3 | 306,0 |
| 40-49 | 232,1 (±22,1) | 248,2 | 66,2 | 138,8 | 296,2 |
| 50-59 | 221,4 (±24,4) | 196,6 | 94,3 | 97,9 | 375,4 |
| 60-69 | 194,2 (±30,3) | 197,5 | 80,1 | 99,6 | 374,8 |
| Total | 220,0 (±10,4) | 205,0 | 76,8 | 97,9 | 398,5 |

Obs.: *Nota: estatística do teste $R^2=0,059$.

Tabela 21 – Medidas de resumo do número total de fios das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | | Número total de fios | | | | |
|--------------|--------------|----------------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 129,7 (±11,0) | 108,5 | 54,0 | 63,5 | 274,9 |
| Minoxidil | Antes | 125,9 (±8,3) | 123,5 | 42,3 | 55,0 | 224,0 |
| TOTAL | Antes | 127,7 (±6,8) | 116,3 | 47,8 | 55,0 | 274,9 |

5.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS DE DESFECHO PÓS-TRATAMENTO (PLACEBO *versus* MONOXIDIL)

A análise dos dados relativos às variáveis de desfecho foi realizada considerando-se as 50 pacientes que concluíram o estudo, cumprindo as dez sessões de mesoterapia capilar e os exames de acompanhamento, dentro do prazo estabelecido pelo protocolo da pesquisa.

As variáveis analisadas pelos investigadores independentes e cegos, evolução do índice T:V fronto-parietal no exame histopatológico e elevação dos percentual de anágenos e diminuição dos percentuais de telógenos ao tricograma mostraram resultados positivos estatisticamente significantes no grupo tratado, quando comparado ao placebo. As variáveis avaliadas pelo pesquisador principal, portanto não-cego, mostraram evolução positiva no grupo que uso minoxidil, porém sem significância estatística.

A Tabela 22, a seguir, compila a análise estatística realizada com essas variáveis.

O estimador de diferenças em diferenças foi escolhido para captar o efeito real do tratamento minimizando um possível viés de seleção. Foi estimada então uma diferença de 1,87 pontos a mais para o grupo de tratamento após o procedimento. Esse valor é significativo e o intervalo de 95% de confiança é entre 0,52 a 3,21.

Tabela 22 – Estimador de diferenças em diferenças para avaliação da eficácia do tratamento.

| Variáveis | Eficácia do medicamento | Intervalo de 95% de confiança | |
|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------|
| | | Limite inferior | Limite Superior |
| Índice T:V Fronto-Parietal | +1,87 | +0,52 | +3,21 |
| Densidade capilar | +60,53 | -1,27 | +122,34 |
| Número total de fios | +36,56 | -3,16 | +76,30 |
| Percentual de anágenos | +8,07 | +0,06 | +16,07 |
| Percentual de telógenos | -7,54 | -14,89 | -0,20 |
| Percentual de distróficos | +0,06 | -6,38 | +6,51 |

Os detalhes dos resultados encontrados para cada domínio será exposto em seguida.

5.3.1 Achados do Tricograma

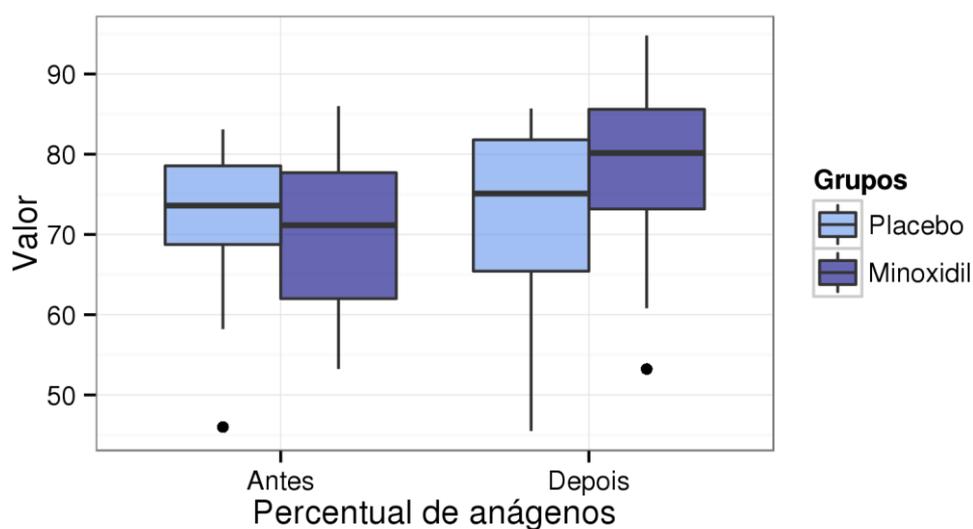
O tricograma foi realizado na região fronto-parietal de todas as pacientes, antes do tratamento e 06 (+-02) semanas após a última sessão de mesoterapia. As variáveis utilizadas na avaliação da resposta pós-tratamento foram os percentuais de fios anágenos, telógenos e distróficos.

No tricograma realizado após o tratamento, pode-se observar a evolução positiva das pacientes tratadas com minoxidil quando comparadas às pacientes que receberam placebo, para as variáveis percentual de anágenos e telógenos. A média de fios anágenos passou de 69,9% para 78,5% e a média de fios telógenos decresceu de 21,1% para 16,1%, nas pacientes do Grupo Minoxidil enquanto no Grupo Placebo a média de anágenos manteve-se praticamente estável passando de 71,8% para apenas 72,3% e a média de fios telógenos elevou-se de 18,4% para 21,0% como detalhado nas Tabelas 23 e 24, a seguir. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com $p=0,048$ para o percentual de anágenos e $p=0,044$ para o percentual de telógenos, como evidenciam os Gráficos 14 e 15, a seguir.

Com relação ao percentual de fios distróficos, houve uma tendência de manutenção de seus percentuais em ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles ($p=0,98$), conforme exposto no Gráfico 16, a seguir.

Tabela 23 – Medidas de resumo do % de anágenos, segundo grupos e total.

| Grupo | | % de anágenos | | | | |
|-----------|--------|--------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 71,8 ($\pm 1,9$) | 73,6 | 9,1 | 46,0 | 83,1 |
| | Depois | 72,3 ($\pm 2,2$) | 75,1 | 10,9 | 45,5 | 85,7 |
| Minoxidil | Antes | 69,9 ($\pm 1,9$) | 71,2 | 9,8 | 53,2 | 86,0 |
| | Depois | 78,5 ($\pm 2,0$) | 80,2 | 10,4 | 53,2 | 94,8 |
| TOTAL | Antes | 70,8 ($\pm 1,3$) | 72,4 | 9,5 | 46,0 | 86,0 |
| | Depois | 75,6 ($\pm 1,6$) | 77,5 | 11,0 | 45,5 | 94,8 |

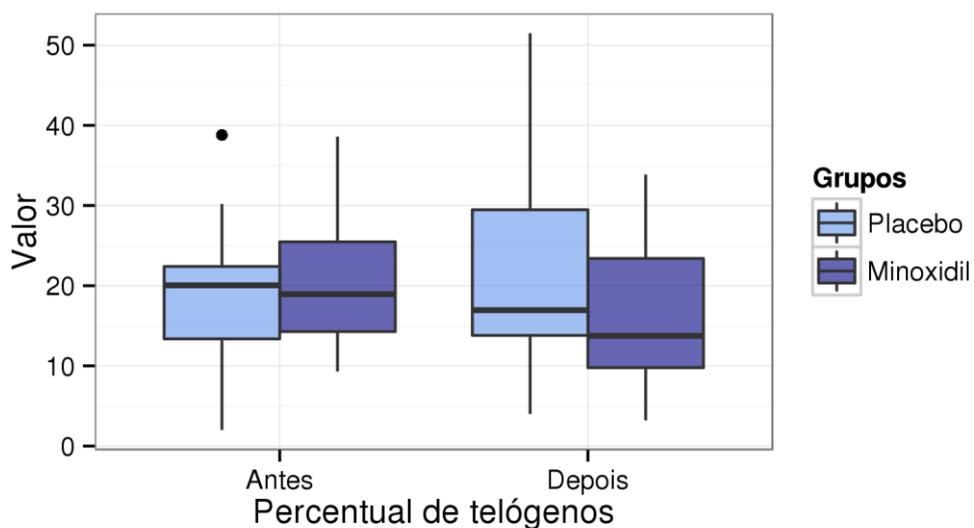


Nota: p-valor = 0.048

Gráfico 14 – Diagrama de caixas do percentual de anágenos, segundo os grupos.

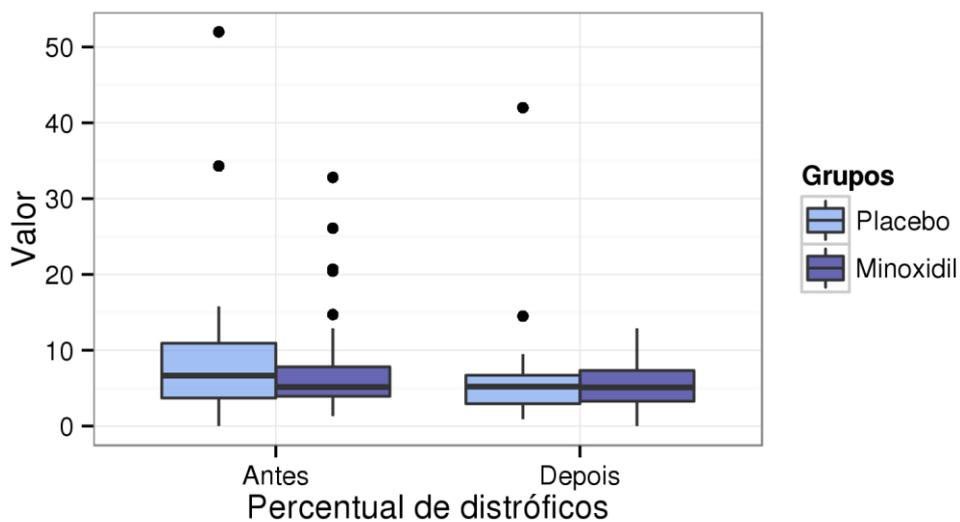
Tabela 24 – Medidas de resumo do % de telógenos, segundo grupos e total.

| Grupo | | % de telógenos | | | | |
|-----------|--------|--------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 18,4 ($\pm 1,6$) | 20,1 | 7,9 | 2,0 | 38,8 |
| | Depois | 21,0 ($\pm 2,2$) | 17,0 | 10,9 | 4,0 | 51,5 |
| Minoxidil | Antes | 21,1 ($\pm 1,7$) | 19,0 | 8,7 | 9,3 | 38,6 |
| | Depois | 16,1 ($\pm 1,8$) | 13,7 | 9,2 | 3,2 | 33,9 |
| TOTAL | Antes | 19,8 ($\pm 1,2$) | 19,6 | 8,4 | 2,0 | 38,8 |
| | Depois | 18,4 ($\pm 1,4$) | 15,8 | 10,2 | 3,2 | 51,5 |



Nota: p-valor = 0.044

Gráfico 15 – Diagrama de caixas do percentual de telógenos, segundo os grupos.



Nota: p-valor = 0.98

Gráfico 16 – Diagrama de caixas do percentual de distróficos, segundo os grupos.

5.3.2 Índice T:V Fronto-Parietal

O índice T:V foi outra variável de desfecho que apresentou evolução positiva no GM quando comparado ao placebo.

Considerando-se seus valores absolutos, o índice T:V médio elevou-se de 2,6 (+0,2) para 3,8 (+0,5), no grupo tratado com minoxidil. Em contrapartida, o grupo que utilizou placebo sofreu um diminuição desse índice de 2,4 (+0,2) para 1,7(+0,2) depois do tratamento, conforme evidencia a Tabela 25, a seguir. Tal diferença foi estatisticamente significativa com um $p < 0,001$, conforme evidenciado no Gráfico 17, a seguir.

Tabela 25 – Medidas de resumo do índice T:V (numérico) das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | | Índice T:V frontoparietal (numérico) | | | | |
|-----------|--------|--------------------------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 2,4 ($\pm 0,2$) | 2,4 | 1,1 | 0,7 | 5,5 |
| | Depois | 1,7 ($\pm 0,2$) | 1,5 | 0,9 | 0,5 | 3,8 |
| Minoxidil | Antes | 2,6 ($\pm 0,3$) | 2,5 | 1,3 | 0,1 | 5,3 |
| | Depois | 3,8 ($\pm 0,5$) | 3,1 | 2,7 | 0,7 | 10,5 |
| TOTAL | Antes | 2,5 ($\pm 0,2$) | 2,5 | 1,2 | 0,1 | 5,3 |
| | Depois | 2,8 ($\pm 0,3$) | 2,2 | 2,3 | 0,7 | 10,5 |

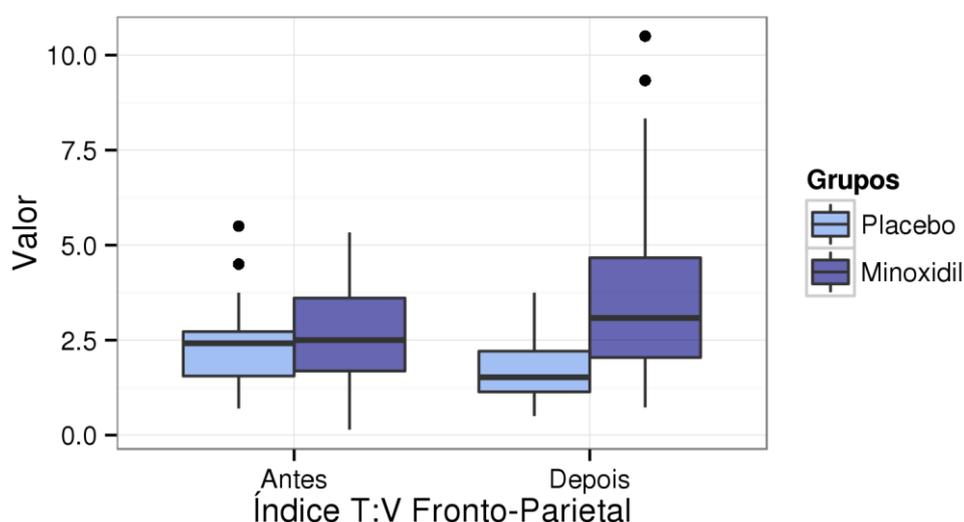


Gráfico 17 – Diagrama de caixas do índices T:V frontoparietal, segundo os grupos.

Nas Tabelas 26 e 27, a seguir, é possível observar a evolução das pacientes nas faixas de índice T:V <4:1, 4:1-7:1 e > 7:1 antes e depois do tratamento, segundo a classificação.

Não houve correlação entre a evolução do índice T:V e os diferentes graus de alopecia para ambos os grupos, apesar de observarmos que no grupo tratado, 01 (3,8%) paciente classificada como grau 3 apresentou melhora no índice T:V, passando da faixa <4:1 para a faixa entre 4:1 e 7:1. Já no GP, 02 mulheres (8,3%) classificadas como grau 1 e 2 apresentaram piora desse índice e passaram da faixa 4:1-7:1 para a faixa <4:1.

Tabela 26 – Distribuição do índice T:V antes do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos.

| T:V Antes | Placebo | | | | Minoxidil | | | |
|--------------|----------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | Classificação Ludwig | | | | | | | |
| | I | II | III | Total | I | II | III | Total |
| < 4:1 | 13 (54,17%) | 6 (25,00%) | 3 (12,50%) | 22 (91,67%) | 15 (57,69%) | 6 (23,08%) | 3 (11,54%) | 24 (92,31%) |
| 4:1 e 7:1 | 1 (4,17%) | 1 (4,17%) | 0 (0,00%) | 2 (8,33%) | 2 (7,69%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 2 (7,69%) |
| > 7:1 | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) |
| Total | 14 (58,34%) | 7 (29,17%) | 3 (12,50%) | 24 (100,00%) | 17 (65,38%) | 6 (23,08%) | 3 (11,54%) | 26 (100,00%) |

Tabela 27 – Distribuição do índice T:V depois do tratamento em relação à classificação Ludwig nos dois grupos.

| T:V Depois | Placebo | | | | Minoxidil | | | |
|---------------|----------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | Classificação Ludwig | | | | | | | |
| | I | II | III | Total | I | II | III | Total |
| < 4:1 | 14 (58,34%) | 7 (29,17%) | 3 (12,50%) | 24 (100,00%) | 10 (38,46%) | 5 (19,23%) | 2 (7,69%) | 17 (65,38%) |
| 4:1 e 7:1 | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 3 (11,54%) | 1 (3,85%) | 1 (3,85%) | 5 (19,23%) |
| > 7:1 | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 4 (15,38%) | 0 (0,00%) | 0 (0,00%) | 4 (15,38%) |
| Total | 14 (58,34%) | 7 (29,17%) | 3 (12,50%) | 24 (100,00%) | 17 (65,38%) | 6 (23,08%) | 3 (11,54%) | 26 (100,00%) |

Foi aplicado o coeficiente de Spearman para avaliar se a distribuição das diferenças entre as medidas dos índices T:V fronto-parietal antes e após o tratamento apresentavam alguma correlação estatística com as variáveis quantitativas dentro de cada grupo. Verificou-se uma correlação levemente positiva apenas entre a variável densidade capilar e a evolução do índice T:V. Isso significa que pacientes que possuíam maior densidade capilar no início do tratamento, o resultado foi significativamente melhor, para o grupo que recebeu minoxidil $p=0,048$.

Outras variáveis analisadas estão apresentadas na Tabela 28, a seguir.

Tabela 28 – Coeficientes de correlação de Spearman e seus respectivos p-valores dos testes para a correlação significativa.

| Variáveis | Grupo | | | |
|---|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| | Placebo | | Minoxidil | |
| | Coeficiente de correlação | p-valor | Coeficiente de correlação | p-valor |
| Evolução do índice T:V vs. Tempo da doença | - 0,157 | 0,464 | 0,037 | 0,855 |
| Evolução do índice T:V vs. Idade que surgiu a doença | 0,779 | 0,717 | 0,128 | 0,533 |
| Evolução do índice T:V vs. Densidade Capilar (Antes) | 0,047 | 0,828 | 0,391 | 0,048* |
| Evolução do índice T:V vs. Densidade Capilar (Depois) | - 0,037 | 0,864 | 0,093 | 0,651 |

Obs.: Nota: * p-valor significativo a 5%

5.3.3 Densidade Capilar e Número Total de Fios

A análise dos dados fornecidos pelo TrichoScan® demonstrou uma melhor resposta do GM quando comparado ao placebo para as variáveis densidade capilar e número total de fios, no entanto sem significância estatística.

A no grupo que recebeu placebo decresceu de 214,5 9 (+-8,3) para 196,9 (+-14,0). No grupo tratado houve uma elevação de 224 (+-14,8) para 267,0 (+-16,7). Tais dados encontram-se expressos na Tabela 29, a seguir.

Tabela 29 – Medidas de resumo da densidade capilar, segundo grupos e total.

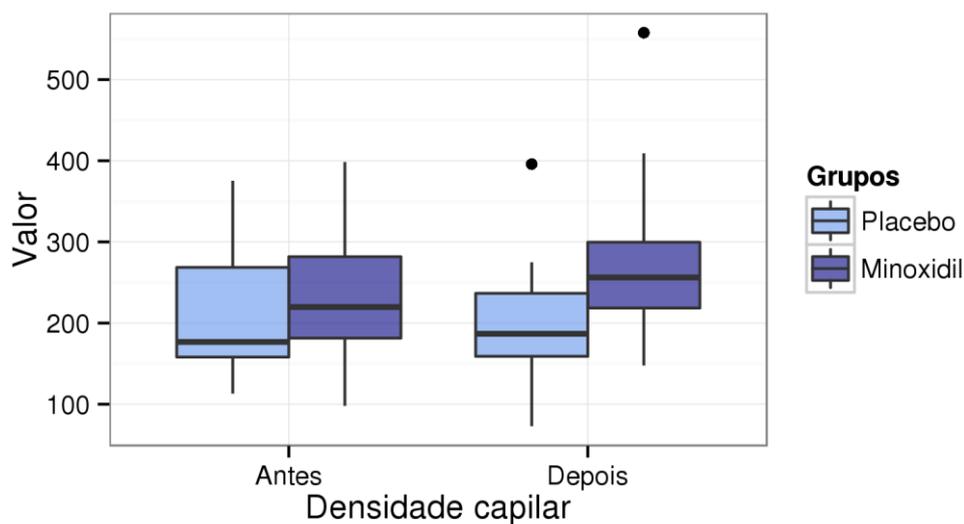
| Grupo | | Densidade capilar | | | | |
|-----------|--------|----------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 214,5 ($\pm 16,5$) | 176,8 | 80,8 | 113,0 | 375,4 |
| | Depois | 196,9 ($\pm 14,0$) | 186,8 | 68,4 | 72,9 | 395,9 |
| Minoxidil | Antes | 224,0 ($\pm 14,8$) | 219,8 | 75,2 | 97,9 | 398,5 |
| | Depois | 267,0 ($\pm 16,7$) | 256,2 | 85,2 | 147,7 | 557,8 |
| TOTAL | Antes | 219,4 ($\pm 10,9$) | 201,9 | 77,3 | 97,9 | 389,5 |
| | Depois | 233,4 ($\pm 12,0$) | 227,7 | 84,3 | 72,9 | 557,8 |

Quanto ao perfil de distribuição do NTF entre os grupos observou-se o mesmo padrão, como esperado. O valores relativos ao NTF estão resumidos na Tabela 30, a seguir.

Nos gráficos 18 e 19, a seguir, é possível analisar os diagramas de caixa das referidas variáveis e seus respectivos p-valores.

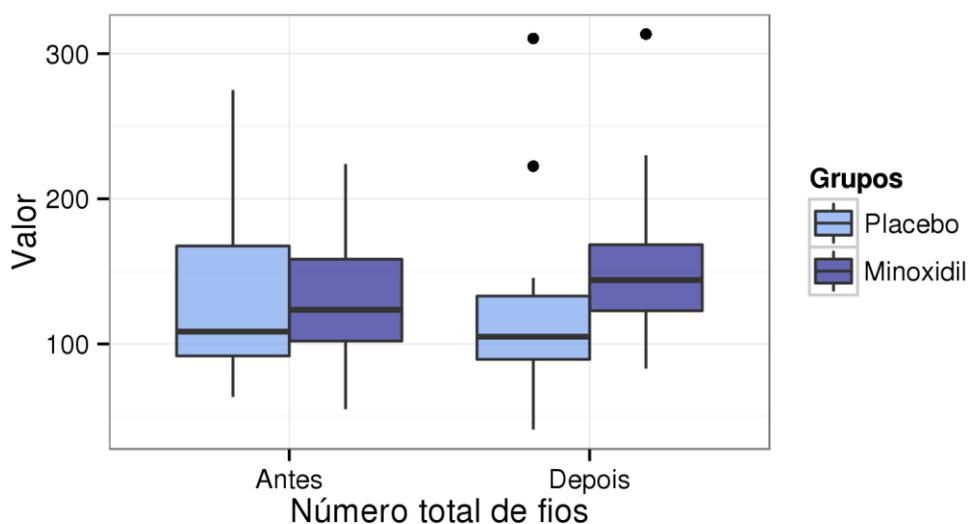
Tabela 30 – Medidas de resumo do número total de fios das pacientes, segundo grupos e total.

| Grupo | | Número total de fios | | | | |
|-----------|--------|----------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Antes | 129,7 ($\pm 11,0$) | 108,5 | 54,0 | 63,5 | 274,9 |
| | Depois | 117,2 ($\pm 11,3$) | 105,0 | 55,6 | 41,0 | 310,5 |
| Minoxidil | Antes | 125,9 ($\pm 8,3$) | 123,5 | 42,3 | 55,0 | 224,0 |
| | Depois | 150,1 ($\pm 9,4$) | 144,0 | 47,9 | 83,0 | 313,5 |
| TOTAL | Antes | 127,7 ($\pm 6,8$) | 116,3 | 47,8 | 55,0 | 274,9 |
| | Depois | 134,3 ($\pm 7,6$) | 128,0 | 53,8 | 41,0 | 313,5 |



Nota: p-valor = 0.054

Gráfico 18 – Diagrama de caixas da densidade capilar, segundo os grupos.



Nota: p-valor = 0.071

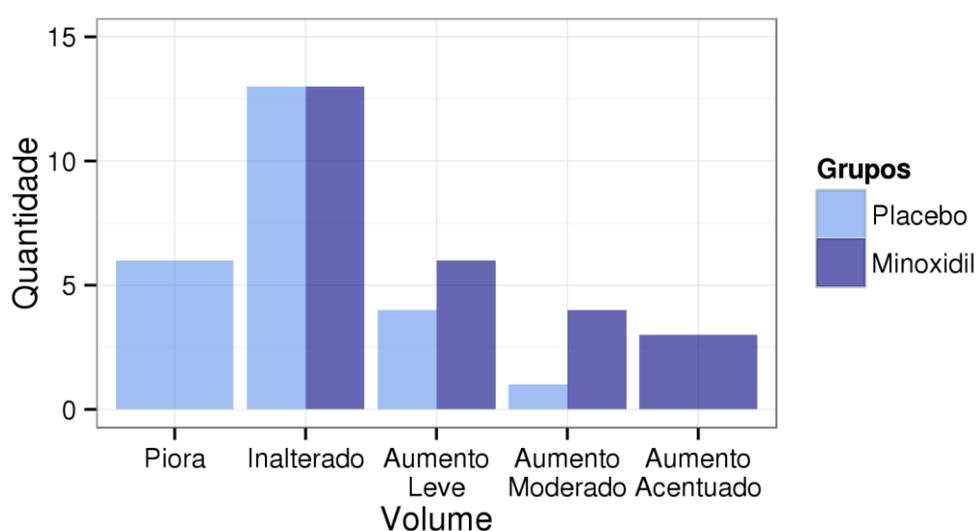
Gráfico 19 – Diagrama de caixas do número total de fios, segundo os grupos.

5.3.4 Questionário de Autoavaliação

As pacientes responderam a um questionário para avaliar a percepção de resposta ao tratamento a partir da sua queixa principal de queda e/ou diminuição no volume dos cabelos.

As pacientes do grupo tratado tiveram índices de avaliação de resposta ao tratamento significativamente mais altos do que as pacientes que receberam placebo. Entre as pacientes que relataram piora no volume dos cabelos, nenhuma era do grupo que recebeu minoxidil e todas aquelas que relataram melhora acentuada pertenciam ao grupo que recebeu essa medicação. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar o nível de significância dessas variáveis.

Os Gráficos 20 e 21 e as Tabelas 31 e 32, a seguir, sumarizam os achados do questionário de autoavaliação.

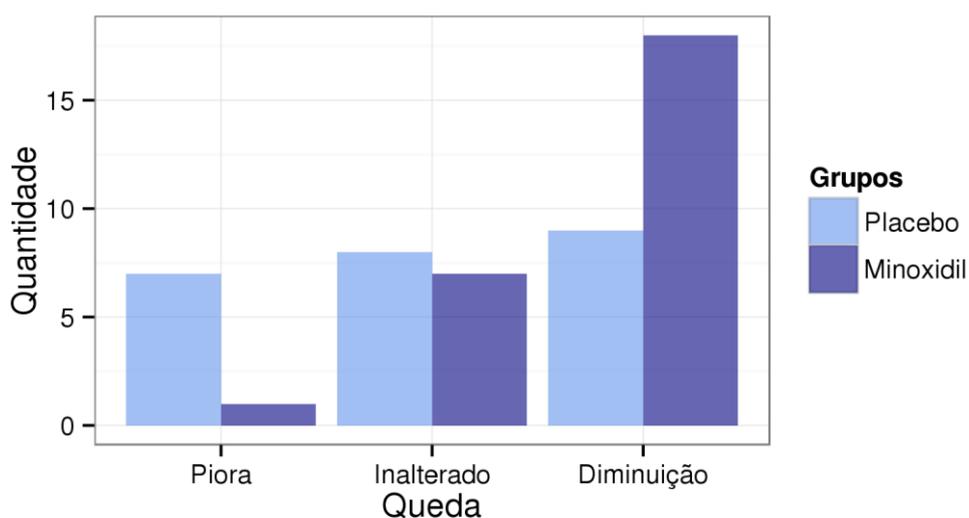


Nota: p-valor = 0.021

Gráfico 20 – Densidade dos pacientes em relação à mudança no volume após o tratamento, segundo os grupos.

Tabela 31 – Percepção dos pacientes em relação à mudança no volume após o tratamento.

| Grupos | Volume | | | | |
|------------------|-----------|------------|--------------|------------------|-------------------|
| | Piora | Inalterado | Aumento leve | Aumento moderado | Aumento acentuado |
| Placebo | 6 (25,0%) | 13 (54,2%) | 4 (16,7%) | 1 (4,2%) | 0 (0,0%) |
| Minoxidil | 0 (0,0%) | 13 (50,0%) | 6 (23,1%) | 4 (15,4%) | 3 (11,5%) |
| Total | 6 (12,%) | 26 (52,0%) | 10 (20,0%) | 5 (10,0%) | 3 (6,0%) |



Nota: p-valor = 0.028

Gráfico 21 – Densidade dos pacientes em relação à diminuição da queda de cabelo após o tratamento, segundo os grupos.

Tabela 32 – Percepção dos pacientes em relação à diminuição da queda de cabelo após o tratamento.

| Grupos | Queda | | |
|------------------|-----------|------------|------------|
| | Piora | Inalterado | Diminuição |
| Placebo | 7 (29,2%) | 8 (33,3%) | 9 (37,5%) |
| Minoxidil | 1 (3,8%) | 7 (26,9%) | 18 (69,2%) |
| Total | 8 (16,0%) | 15 (30,0%) | 27 (54,0%) |

5.4 PERFIL DE SEGURANÇA

5.4.1 Análise da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

Em cada sessão eram feitas as medidas da pressão arterial e da frequência cardíaca num momento inicial (chamada de basal) e 10 minutos após a aplicação da medicação (minoxidil ou placebo). Os Gráficos 22, 23 e 24, a seguir, demonstram a evolução da média de todas essas medidas ao longo das 10 sessões.

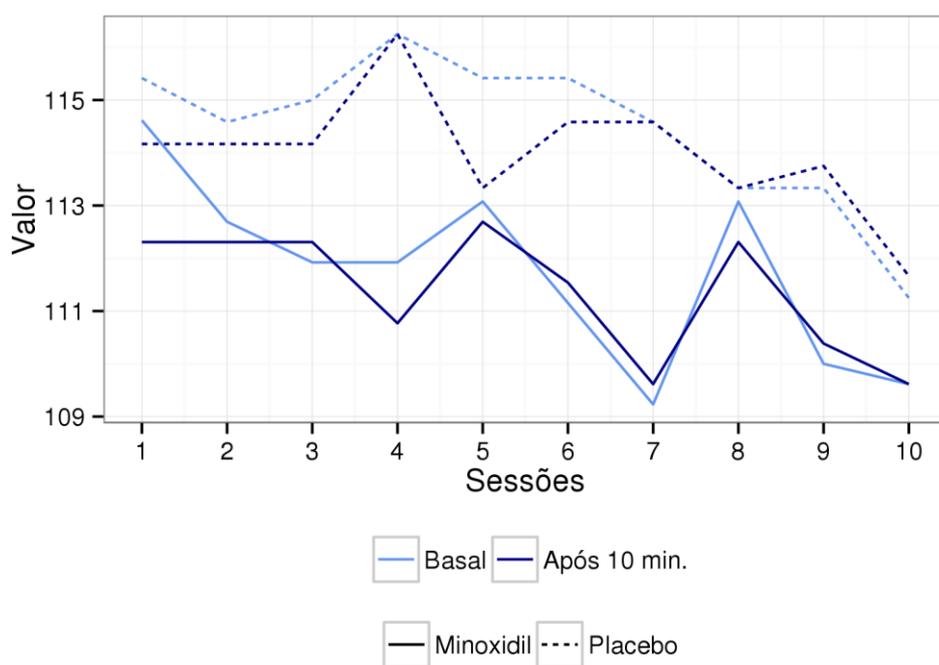


Gráfico 22 – Evolução das médias da pressão arterial sistólica, segundo os grupos e momento da medição.

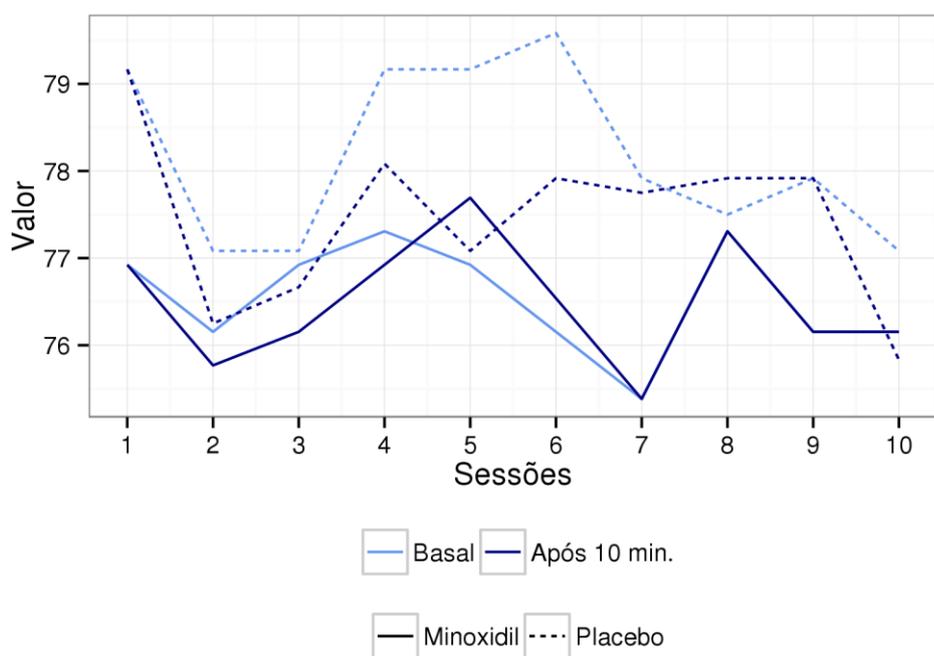


Gráfico 23 – Evolução das médias da pressão arterial diastólica, segundo os grupos e momento da medição.

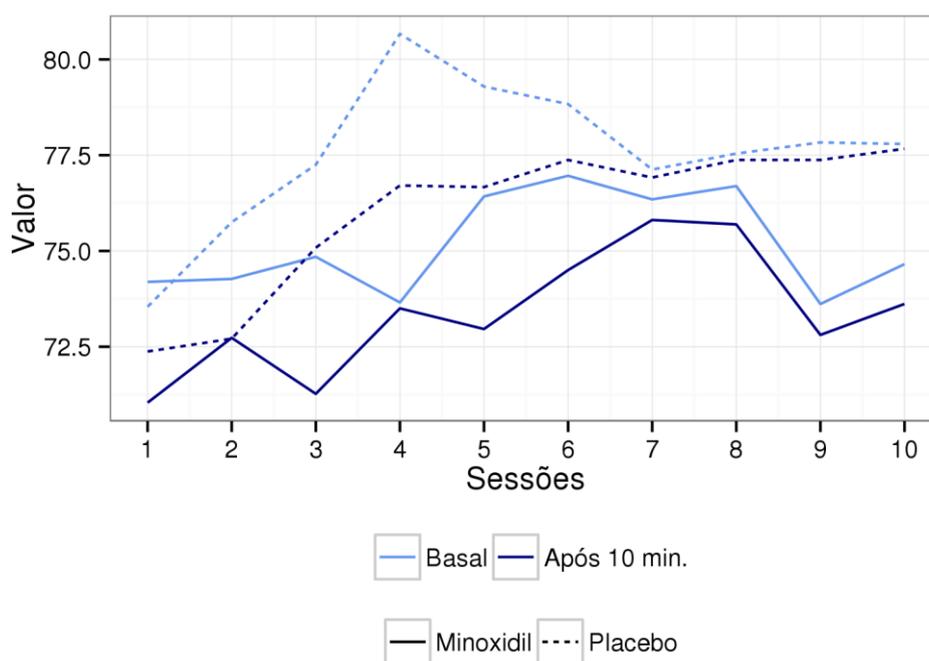


Gráfico 24 – Evolução das médias da frequência cardíaca, segundo os grupos e momento da medição.

Percebe-se pelos gráficos que, em geral, as medidas do grupo placebo são mais elevadas que as do grupo de tratamento, apesar de não haver diferença estatística.

As Tabelas 33, 34 e 35, a seguir, que exibem as medidas de resumo para PA sistólica, diastólica e FC, segundo grupos e no total, evidenciam que não há diferenças significativas entre os grupos antes e após o tratamento. A FC é discretamente mais baixa 10 min após aplicação do minoxidil no entanto, sem relevância estatística.

Nenhuma paciente relatou sintomas que pudessem ser associados a essas pequenas variações da PA e da FC, durante as sessões de tratamento ou no intervalo entre elas.

Tabela 33 – Medidas de resumo da pressão sistólica, segundo grupos e total.

| Grupo | | Pressão sistólica (mmHG) | | | | |
|-----------|--------|--------------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio-padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Basal | 114,5 (\pm 2,3) | 110,0 | 11,2 | 100,0 | 133,0 |
| | 10 Min | 114,0 (\pm 2,3) | 110,0 | 11,2 | 100,0 | 135,0 |
| Minoxidil | Basal | 111,7 (\pm 1,9) | 110,0 | 9,8 | 101,0 | 127,0 |
| | 10 Min | 111,4 (\pm 1,9) | 110,0 | 9,8 | 101,0 | 128,0 |
| Total | Basal | 113,0 (\pm 1,5) | 110,0 | 10,6 | 100,0 | 133,0 |
| | 10 Min | 112,6 (\pm 1,5) | 110,0 | 10,6 | 100,0 | 135,0 |

Tabela 34 – Medidas de resumo da pressão diastólica, segundo grupos e total.

| Grupo | | Pressão diastólica (mmHg) | | | | |
|-----------|--------|---------------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio-padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Basal | 78,2 (\pm 1,3) | 80,0 | 6,3 | 67,0 | 85,0 |
| | 10 Min | 77,5 (\pm 1,3) | 80,0 | 6,3 | 67,0 | 86,0 |
| Minoxidil | Basal | 76,5 (\pm 1,1) | 80,0 | 5,5 | 71,0 | 82,0 |
| | 10 Min | 76,5 (\pm 1,1) | 80,0 | 5,6 | 71,0 | 83,0 |
| Total | Basal | 77,3 (\pm 0,8) | 80,0 | 5,9 | 67,0 | 85,0 |
| | 10 Min | 77,0 (\pm 0,8) | 80,0 | 5,9 | 67,0 | 86,0 |

Tabela 35 – Medidas de resumo da frequência cardíaca, segundo grupos e total.

| Grupo | | Frequência cardíaca (bpm) | | | | |
|-----------|--------|---------------------------|---------|---------------|--------|--------|
| | | Média | Mediana | Desvio-padrão | Mínimo | Máximo |
| Placebo | Basal | 77,6 (\pm 2,3) | 78,0 | 11,3 | 58,2 | 97,4 |
| | 10 Min | 76,0 (\pm 2,1) | 77,5 | 10,2 | 57,4 | 90,2 |
| Minoxidil | Basal | 75,2 (\pm 1,7) | 74,0 | 8,5 | 64,2 | 88,2 |
| | 10 Min | 73,4 (\pm 1,5) | 72,0 | 7,9 | 62,8 | 85,8 |
| Total | Basal | 76,3 (\pm 1,4) | 76,0 | 10,0 | 58,2 | 97,4 |
| | 10 Min | 74,7 (\pm 1,3) | 75,0 | 9,2 | 57,4 | 90,2 |

5.4.2 Análise da Escala de Dor

Cem por cento das pacientes queixaram-se de dor durante a aplicação.

A intensidade da dor foi avaliada através de uma Escala Numérica de Dor graduada de 0 (ausência de dor) a 10 (dor intensa), ao final da primeira sessão.

As pacientes que foram tratadas com minoxidil referiram uma intensidade de dor significativamente maior do que as pacientes que receberam placebo ($p < 0,010$), conforme evidencia o Gráfico 25, a seguir.

Apesar da dor ser avaliada entre moderada (5 a 7) a intensa (8 a 10) pela maioria das pacientes, sobretudo no grupo que recebeu minoxidil, nenhuma delas desistiu do tratamento em consequência dessa queixa.

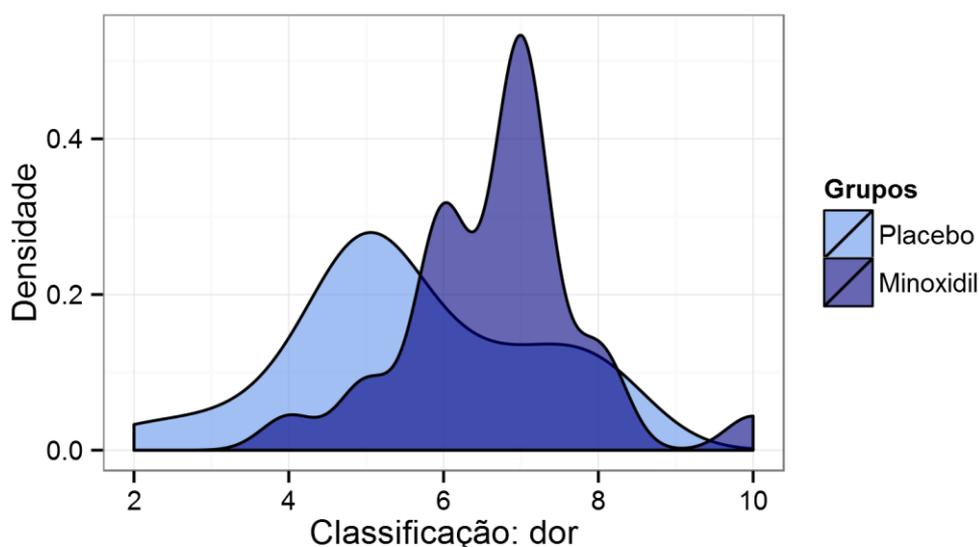


Gráfico 25 – Densidade da escala de dor, segundo os grupos.

Obs.: p -valor $< 0,010$

5.4.3 Análise dos Efeitos Adversos

A frequência de efeitos adversos foi extremamente baixa e teve uma distribuição semelhante entre os grupos.

Em relação ao número total de pacientes, apenas três (5,6%) queixaram-se de cefaleia intensa, que persistiu por até dois dias após a aplicação. Destas, dois (66,7%) eram do GM (após a primeira sessão) e um (33,3%) era do GP (após a primeira e a segunda sessão). Duas delas relataram história prévia de enxaqueca. A paciente do GP, abandonou o tratamento após a segunda sessão de mesoterapia por considerar a cefaleia muito intensa. As pacientes do GM, mantiveram o tratamento e não apresentaram queixa de cefaleia a partir da terceira sessão.

Outras queixas, além da cefaleia, foram prurido, total de seis (11,1%) pacientes (quatro do GM e dois do GP) e ardência relatada por seis (11,1%) pacientes dos dois grupos (três do GM e três do GP). Os sintomas ocorreram imediatamente após a aplicação, com duração máxima de 2h. Nenhuma paciente apresentou hipersensibilidade ao produto, sinais de dermatite de contato ou de infecção no local das injeções.

A Tabela 36, a seguir, sumariza a frequência dos efeitos adversos em ambos os grupos.

Tabela 36 – Distribuição da indicação de efeitos adversos, segundo os grupos.

| Grupos | Cefaléia | | Ardência | | Prurido | |
|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Não |
| Placebo | 1 (33,33%) | 26 (50,98%) | 3 (50,00%) | 24 (50,00%) | 2 (33,33%) | 25 (52,08%) |
| Minoxidil | 2 (66,67%) | 25 (49,02%) | 3 (50,00%) | 24 (50,00%) | 4 (66,67%) | 23 (47,92%) |
| Total | 3 (100,00%) | 51 (100,00%) | 6 (100,00%) | 48 (100,00%) | 6 (100,00%) | 48 (100,00%) |

5.4.4 Avaliação Fotográfica

Apesar de não termos utilizado a avaliação fotográfica global como variável de desfecho, as Figuras 7, 8 e 9, a seguir, apresentam a comparação dos resultados clinicamente observados 16 semanas após o início do tratamento, nos grupos minoxidil e placebo. O aumento do volume de cabelos no grupo tratado e a piora do quadro no grupo placebo são nitidamente perceptíveis.



Figura 7 – Comparação fotográfica dos resultados, grupo Minoxidil.



Figura 8 – Comparação fotográfica dos resultados, grupo Placebo.



Figura 9 – Comparação fotográfica dos resultados, grupo Placebo.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A AAGF é considerada a causa mais comum de alopecia, acometendo mais de 40% das mulheres após a 6ª década de vida (32,79).

Apesar de não representar risco à saúde, o dano psicológico e o impacto na qualidade de vida associados à perda dos cabelos justifica a preocupação em iniciar o tratamento o mais precocemente possível, no intuito de obter-se melhores resultados (67,68).

Embora seja alvo de muitas pesquisas, ainda não há uma compreensão exata da fisiopatogenia da AAGF, fato que se reflete nas limitações quanto ao arsenal terapêutico comprovadamente eficaz e na dificuldade por parte das pacientes em aderir aos protocolos de tratamento disponíveis (87,88).

Ampliar as possibilidades terapêuticas gerando resultados mais rápidos e clinicamente significativos pode melhorar a relação de confiança entre o médico e suas pacientes e elevar os índices de adesão ao tratamento e uma vez que, tratando-se de uma condição crônica, esse tratamento deve manter-se por tempo indeterminado (64).

Alguns tratamentos, embora amplamente utilizados na prática clínica, ainda não são aceitáveis devido a ausência de evidências científicas suficientes para promover uma indicação terapêutica incontestada. A intradermoterapia capilar (mesoterapia) faz parte desse duvidoso arsenal.

Poucos estudos foram realizados para tentar comprovar a eficácia da referida modalidade terapêutica, e os relatos de complicações são motivos de preocupação no meio científico (101).

Todo esse cenário propicia a realização de novos estudos nessa área e torna necessária a ampla discussão de resultados que possam indicar a mesoterapia como uma arma segura e comprovadamente eficaz ou não para o tratamento da AAG.

6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

A análise dos dados demográficos e perfil dos pacientes será realizada com o número total de sujeitos envolvidos no estudo (n=54) considerando-se a similaridade estatística entre os grupos placebo e minoxidil na maioria das variáveis pré-tratamento.

Observações relativas às diferenças estatisticamente relevantes serão apontadas quando pertinente.

6.1.1 Perfil das pacientes

No Brasil há poucos estudos sobre a prevalência da AAGF e nenhum estudo envolvendo mesoterapia capilar foi realizado.

Apesar da AAGF acometer ambos os sexos, optamos por realizar um estudo restrito a população feminina porque há um maior número de mulheres que procuram nosso serviço objetivando um tratamento para alopecia. Esse dado também foi observado por Tosti, que relata que um maior número de mulheres consideram a alopecia um problema médico e procuram mais o tratamento quando comparado aos homens.(65)

Os estudos de prevalência mostram que a frequência de alopecia padrão feminino se eleva proporcionalmente à idade. Gan e Sinclair, observaram que a AAGF acometia 12,3% entre 20 a 29 anos, 27,9% dos 50 aos 59 anos e, na faixa entre 60 e 69 anos, 41,1%. Acima dos 80 anos mais de 57% das mulheres apresentavam algum grau de alopecia (32). Na nossa amostra, uma extratificação semelhante por faixa etária, evidenciou que a AAGF estava presente em 11,1% das mulheres entre 20 e 29 anos; 31,5% dos 30 aos 39 anos; 27,8% entre 50 e 59 anos e 12,9% em pacientes a partir dos 60 anos e observamos a tendência de crescimento na frequência da AAGF associada a idade, tão bem estabelecida na literatura. A exceção foi a frequência menor do que a esperada para a faixa acima dos 60 anos talvez explicada pelo reduzido número de sujeitos.

A maioria das nossas pacientes iniciou o quadro de AAGF nas faixas entre 20 e 29 e entre 30 a 39 anos, com média de 31,4 +-1,6 anos, desvio padrão de 12,1 anos. A partir da quarta década de vida estabeleceu-se um platô na frequência da alopecia no grupo estudado e nenhuma paciente relatou início do quadro após os 59 anos. Olsen cita que existem dois picos de incidência da AAGF, da puberdade até 3ª década e mais tarde após a 5ª década de vida (28). De modo semelhante, Price coloca o período entre os 12 e 40 anos como de maior incidência enquanto Dinh e Sinclair são mais abrangentes e referem que a AAGF pode ocorrer em qualquer idade após a puberdade (58,68). Zhang *et al.*, em um estudo para correlacionar achados clínico-laboratoriais com a severidade da doença, avaliaram 60 pacientes, encontrando uma idade média de 34,4 +-10,6 anos e uma idade média de início do quadro de 29,8+-9,47 anos (124). Nossos dados quanto à idade de início do quadro de alopecia são compatíveis com os relatos da literatura embora não tenhamos observado um segundo pico de incidência a partir da quinta década de vida, fato provavelmente relacionado ao número de nossa amostra.

Existem poucos estudos sobre a prevalência da AAGF em populações asiáticas e praticamente nenhum em populações africanas. Esses estudos sugerem que há uma maior frequência dessa afecção entre as mulheres caucasianas (36, 42). A população brasileira é miscigenada, com um grande componente afrodescendente, porém, a população de mulheres estudadas apresentou predominantemente os fototipos II e III (27,8% e 51,8%, respectivamente). Apenas 3,7% das pacientes com diagnóstico de AAGF, no grupo pesquisado, possuíam fototipo 5, consoante os dados da literatura (124).

O número de pacientes que eram casadas ou que viviam em união estável 51,9% (28/51) era maior que a soma das pacientes que eram solteiras, viúvas e separadas/divorciadas 48,1% (26/54). Não foi possível encontrar uma correlação entre o estado civil e a gravidade da alopecia ou a resposta ao tratamento e não encontramos dados da literatura que correlacionem o estado civil diretamente à AAGF. Gatherwright *et al.* realizaram um estudo com 98 gêmeas e encontrou uma associação positiva entre casamentos sucessivos e/ou divórcio e presença de alopecia frontal e temporal mas, não especificamente, AAG (64).

A investigação da história familiar revelou dados interessantes. Houve uma associação positiva, estatisticamente significativa, entre pacientes com AAGF que possuíam irmãos com mesmo quadro no GM quando comparado ao GP ($p=0,009$).

Além disso, na avaliação geral, a presença de pais com história de AAG foi significativamente superior à de mães com a patologia, em ambos os grupos ($p=0,012$).

A história familiar positiva é um dado relevante para o diagnóstico de AAGF, embora a ausência de familiares acometidos não exclua o diagnóstico. Smith e Wells relataram que, para mulheres com AAGF, a incidência de AAG em familiares masculinos de primeiro grau com mais de 30 anos seria de 54% e em familiares femininos com as mesmas características seria de 21%. Wang *et al.* encontraram história familiar positiva em 19,2% das mulheres com alopecia que avaliaram, e Zhang *et al.*, 45% em uma amostra de 60 mulheres com AAGF.(12,42,124)

Outra análise conveniente é a queixa principal das pacientes, sobretudo avaliadas pela ótica do tempo de duração da alopecia e presença ou ausência de sintomas associados; o que pode contribuir na definição clínica da AAGF. A maioria das pacientes referiu um tempo de doença maior que 05 anos e queixavam-se mais da presença de queda associada à diminuição no volume dos cabelos do que de cada uma das queixas separadamente, embora não houvesse significância estatística nessa diferença. Zhang *et al.* relataram uma duração média da doença de $4,49 \pm 3,76$ anos, no estudo que conduziram (114). Sintomas associados não foram relevantes assim como não foi comum a presença de descamação (dermatite seborréica) ao exame físico. Tratando-se de uma patologia de evolução crônica, é esperado que a maior parte das pacientes estudadas apresentasse o quadro há mais tempo e relatasse a diminuição do volume dos cabelos como consequência natural do processo de miniaturização. Price ressalta esses dois aspectos como achados característicos da AAGF e fatores importantes para o diagnóstico diferencial, por exemplo, com o ETC (68). Não encontramos correlação entre a duração da doença e a gravidade da alopecia ou a resposta ao tratamento.

O padrão clínico presente em 100% das nossas pacientes foi compatível com a classificação proposta por Ludwig, com o grau I (35 pacientes, 64,8%) predominando em frequência sobre os graus II (13 pacientes, 24,1%) e III (seis pacientes, 11,1%). Embora a ocorrência da AAGF na China seja muito menor, Wang também observou que o grau I de Ludwig era o mais frequente na sua amostra de pacientes (19,2%). Apesar de utilizarem outra classificação, Gan e Sinclair observaram que AAGF leve (correspondente ao grau I de Ludwig) é a forma de apresentação mais comum enquanto a AAGF severa, que corresponderia ao grau III

de Ludwig, acomete menos de 1% das mulheres (32,33). Na nossa população esse número foi maior que o esperado, ocorrendo em 11,1% dos casos e, de forma surpreendente, não se correlacionou com o tempo de doença, idade de início ou idade das pacientes, ocorrendo antes mesmo dos 60 anos. Por outro lado, Lobo, Machado e Soares verificaram que, entre 380 mulheres portadoras de AAGF no seu serviço em um hospital de Portugal, 77% apresentavam a classificação de Ludwig grau II como padrão mais comum, e no estudo de Zhang *et al.*, 26,7% das mulheres tinham Ludwig grau III (30,114).

Entre as nossas pacientes, dez apresentavam clinicamente uma discreta rarefação também na região occipital, embora não fosse motivo de queixa entre as mesmas. A biópsia confirmou o envolvimento dessa região nas referidas pacientes (18,5%). Não modificamos a classificação original dessas pacientes para fins estatísticos, mas consideramos que elas possuíam alopecia androgenética difusa. Embora não seja o padrão mais comum, o acometimento da região occipital está bem documentado na literatura. Ekmecki realizou exame histopatológico da região occipital de mulheres com AAGF que tinham sinais sugestivos de acometimento da região occipital e confirmou o envolvimento da área em 25% (10/40) dos casos (115).

6.2 ANÁLISE DOS ACHADOS PRÉ-TRATAMENTO

6.2.1 Achados Laboratoriais

Quanto ao perfil bioquímico, as pacientes realizaram uma triagem para confirmar a ausência de hiperandrogenismo segundo as orientações do guideline S1 para investigação de AAG (27). Todas as pacientes que iniciaram o protocolo de pesquisa tinham o perfil hormonal normal.

A dosagem de ferritina foi realizada em nossas pacientes na tentativa de avaliar alguma correlação entre níveis séricos mais baixos e menor resposta ao tratamento. Não foram incluídas pacientes com anemia ou ferritina abaixo do valor mínimo de referência (10ng/mL). A maioria das pacientes (72,2%) apresentou

valores de ferritina acima dos 40ng/mL, com média de 84,9 +-9,0 e DP de 66,0. Não houve qualquer associação entre os valores de ferritina e o quadro clínico ou resposta ao tratamento. Apesar dos vários estudos já realizados, a associação entre deficiência de ferro e alopecia ainda não pode ser comprovada e não há consenso para a recomendação de reposição de ferro em mulheres com AAG sem sinais de deficiência, sobretudo pela dificuldade em se definir depleção de ferro na ausência de anemia (52, 53, 116). Além disso, a reposição de ferro em pessoas saudáveis, sem anemia ou fatores de risco para deficiência de ferro, pode trazer riscos aumentados de arterosclerose e IAM em indivíduos heterozigotos para hemocromatose (53).

De forma análoga, as pacientes foram submetidas à dosagem plasmática de 25OH vitamina D. Nesse caso, foi interessante notar que 40% (22/54) das pacientes tiveram níveis considerados baixos (abaixo de 25ng/mL) e 35% (19/54) níveis insuficientes (entre 25 e 30ng/mL). Mas não houve associação com o grau da alopecia, tempo de doença, idade ou fototipo. Rasheed *et al.*, em um estudo envolvendo 80 pacientes com diagnóstico de AAGF ou ET e 40 controles, encontrou valores significativamente menores de vitamina D2 nas pacientes com alopecia e esses níveis diminuía proporcionalmente à gravidade do quadro (54). Em uma outra análise, Kerrie T *et al.* levantaram dados que sugerem um importante papel do receptor da vitamina D na fisiologia do ciclo capilar, sobretudo no desencadeamento da fase anágena (15). Entretanto, a ausência de um grupo controle e a nossa amostra reduzida foram limitações para que pudéssemos inferir uma relação direta entre as duas condições, nesse estudo.

A dosagem sérica do zinco revelou que cem por cento das pacientes do estudo apresentavam-se dentro da curva de valores normais (50 a 125mcg/dL). Não há evidências científicas suficientes para associar a deficiência de zinco com a AAG (87).

6.2.2 Achados Dermatoscópicos

Em relação à tricoscopia, 100% das pacientes apresentavam diversidade capilar >20% (anisotricose) na área acometida, uma vez que essa era uma condição

primária para o diagnóstico dermatoscópico de AAGF, partindo da constatação de Galliker e Trueb, de que a variação no diâmetro das hastas capilares era o achado mais frequente da AAG, representando a manifestação clinicamente visível da miniturização dos fios (77,117).

Rakowska *et al.* definiram critérios para o diagnóstico tricoscópico da AAGF que alcançariam uma sensibilidade de 72% e especificidade de 98% e Zhang conseguiu associar alguns achados dermatoscópicos com a gravidade da doença e com dados clínico-laboratoriais. Encontramos uma frequência elevada de SPP (68%), comumente associado a graus iniciais de AAGF e Pt.A (56%), cuja associação com AAG varia em diferentes populações (73, 75, 114). É possível que a visualização em maiores aumentos (até 70X), eleve a frequência desses achados, se compararmos a estudos realizados com aparelhos que promovam aumentos de 10 a 20X.

Houve correlação positiva entre o achado dermatoscópico “pigmentação em favo-de-mel” e o grau III de Ludwig e a idade (pela categorização, a partir dos 40 anos) quando aplicado o teste do qui-quadrado ($p=0,007$ e $p=0,03$, respectivamente). Tal associação pode ser esperada já que essa pigmentação está relacionada ao fotodano (76, 80). Entretanto não houve relação positiva com fototipo A correlação entre SPP e faixas etárias abaixo dos 40 anos ($p=0,01$), sugere que esse achado dermatoscópico seja mais frequente em quadros iniciais, porém de modo surpreendente, não conseguimos comprovar uma correlação estatisticamente significativa entre essa variável e classificação, tempo de doença ou idade de início do quadro.

Quanto à DC e ao NTF, a redução por faixa etária que foi observada, embora não tenha sido estatisticamente significativa, está de acordo com dados apontados tanto por Birch quanto por Robbins *et al.*, que concluíram haver uma redução da densidade capilar proporcional ao envelhecimento. No nosso estudo, apenas encontramos uma baixa densidade capilar entre os 30 e 39 anos que difere dos dados da literatura (31,118).

6.2.3 Achados Histopatológicos

Sabemos que o exame histopatológico é o padrão-ouro para diagnóstico de AAG e que, idealmente, a biópsia deve ser realizada com *punch* 4mm e a coleta de 03 fragmentos da área acometida. O corte transversal também se mostrou superior ao vertical e o índice T:V, um dos mais válidos critérios para o diagnóstico (81,119,120,121).

Por ser um método invasivo, a biópsia está indicada apenas em quadros iniciais e duvidosos (27). Sinclair *et al.*, embora recomendem a biópsia com 03 fragmentos, demonstraram que em 79% das vezes a biópsia com apenas um fragmento do couro cabeludo forneceu o diagnóstico correto e, em apenas 3,3%, o diagnóstico estava errado. Eles também utilizaram o índice T:V como critério para o diagnóstico de AAG(81).

No nosso estudo, em respeito ao paciente, optamos por realizar a coleta com apenas 01 fragmento da região acometida (frontoparietal), antes e após o tratamento e 01 fragmento da região occipital, que serviu como controle, apenas antes da intervenção, somando um total de 03 fragmentos por paciente.

Na nossa população não conseguimos encontrar correlações entre o índice T:V e o grau de alopecia como o fizeram Messenger e Sinclair (119).

Para todas as pacientes que apresentaram índice T:V frontoparietal entre 4:1 e 7:1 o diagnóstico de AAGF foi considerado quando os critérios dermatoscópicos e clínicos eram incontestes.

Na avaliação do índice T:V occipital, apenas 18,5% (10/54) das pacientes apresentavam comprometimento occipital, avaliado pelo índice T:V < 4:1, o que correspondeu aos achados clínicos. Esse número foi inferior aos 25% encontrado por Ekmekci em seu estudo com 40 mulheres com AAGF(115).

A ausência de inflamação no exame histopatológico da absoluta maioria das nossas pacientes nos surpreendeu. Apenas uma paciente (1,9%) teve infiltrado inflamatório moderado e presença de *stellae*, um achado característico que pode estar presente na AAG, descrito em seu histopatológico. A presença de infiltrado inflamatório perifolicular é relatada em uma frequência que varia de 40% até 70% e, embora seu papel na AAG ainda não esteja definido, alguns estudos sugerem que

seria um marcador de pior resposta ao tratamento e que estaria presente sobretudo em quadros iniciais. Outros apontam esse infiltrado como a base etiológica do SPP, encontrado à dermatoscopia (78,119,122).

No nosso estudo, além da maioria das pacientes apresentarem grau I de alopecia, encontramos uma elevada frequência de SPP. Esperávamos portanto que a inflamação estivesse presente de forma mais amiúde. A amostra inferior ao ideal e, talvez, o nível de corte do exame histopatológico (a 1mm da epiderme), podem ter contribuído para a baixa ocorrência de inflamação.

6.3 ANÁLISE DOS ACHADOS PÓS-TRATAMENTO

Os resultados do estudo foram mensurados por variáveis de desfecho objetivas: índice T:V frontoparietal; percentual de fios anágenos, telógenos e distróficos; DC e NTF, mensurados pelo Trichoscan; percentual de efeitos adversos e variações da PA e FC. E por variáveis de desfecho subjetivas que foram utilizadas para mensurar a percepção de melhora do ponto de vista das pacientes.

Messenger e Sinclair demonstraram a validade do índice T:V no diagnóstico e correlação com o quadro clínico da AAG e Sinclair utilizou esse mesmo índice para avaliar a eficácia dos antiandrógenos orais no tratamento da queda de cabelo padrão feminino (89, 119). Além da elevação significativa na média do índice T:V do GM ($p < 0,001$), observamos também que 05 (33,3%) das 15 pacientes que tinham alopecia grau I e 01 (3,8%) que tinha alopecia grau III, com índice T:V $< 4:1$ passaram a ter índice T:V entre 4:1 - 7:1 ou $> 7:1$, provavelmente por aumento de fios terminais, estimulados pelo minoxidil (98). Inversamente, no GP não apenas nenhuma paciente melhorou como, 02 (8,3%) pacientes que apresentavam índice T:V entre 4:1 - 7:1 pioraram, passando a ter índice $< 4:1$.

Com o papel atualmente imprescindível da tricoscopia, o tricograma mostrou-se um método menos específico no diagnóstico da AAG(117, 123). Entretanto, um estudo realizado com intradermoterapia com minoxidil 2% para AAGF utilizou o tricograma na avaliação dos resultados e, no nosso estudo, tivemos a intenção de observar se teríamos resultados semelhantes, apesar das diferenças metodológicas (111) . De fato, houve uma resposta positiva já que a mediana do percentual de fios anágenos elevou-se de 71,2% para 80,2%, desvio padrão 9,8% no GM versus

73,6% para 75,1%, desvio padrão 9,1% no GP ($p=0,048$). A redução no percentual de fios telógenos no grupo tratado e a elevação no placebo também ocorreu ($p=0,044$), concordante com os achados do estudo citado.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao percentual de fios distróficos entre os grupos estudados, antes ou após o tratamento. Talvez seja necessário maior tempo de seguimento para observar mudanças nessa variável ou esse não seja um bom critério para avaliação de AAG.

Embora a melhora nas medianas da DC e do NTF do grupo tratado versus o placebo não tenha sido estatisticamente significantes, a constatação de que as pacientes do grupo tratado que tinham maior DC antes do tratamento tiveram melhor resposta (correlação com p -valor= $0,048$), corrobora a ideia de que o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível (87,64). Apesar de algumas limitações e críticas, vários estudos têm utilizado e validado o Trichoscan como instrumento para avaliar diversos parâmetros do crescimento capilar entre eles, a DC e NTF (98,124).

A tolerabilidade e segurança da mesoterapia puderam ser demonstradas pela baixa frequência de efeitos adversos e ausência de repercussão sistêmica, com níveis de PA sistólica e diastólica e FC, que se mantiveram estáveis após 10 minutos de aplicação do minoxidil em todas as sessões.

A segurança do uso tópico do minoxidil vem sendo comprovada ao longo dos anos. Após a aplicação na pele íntegra, sua absorção na corrente sanguínea é de apenas 0,3% a 4,5% (86). Entretanto, não há estudos sobre sua absorção por via intradérmica.

Alguns estudos sugerem uma correlação entre AAGF e HAS, doença coronariana e síndrome metabólica (61,62). Na maioria de nossas pacientes, os níveis de PA se mantiveram dentro dos parâmetros considerados normais ao longo do estudo, não nos chamando atenção para uma possível associação, embora esse não fosse um objetivo do estudo e não houvesse um grupo controle para comparação.

Apenas uma (1,85%) paciente do GP abandonou o tratamento por cefaléia intensa e ela apresentava história prévia de enxaqueca. Outras duas pacientes que apresentaram cefaléia apenas nas duas primeiras sessões eram do grupo tratado e conseguiram manter o tratamento até o final, sem queixas importantes. Não houve

qualquer relato de hipertricose ou queixa de eflúvio associado às aplicações. Blume-Peytavi (2011) em um estudo comparativo entre o uso tópico de minoxidil solução 2% duas vezes ao dia e minoxidil espuma 5% uma vez ao dia, relatou índices de 3% a 7% de cefaléia, 3,6% a 8,9% de dermatite e prurido, entre 11% e 17% de eflúvio e até 26% de hipertricose nos dois grupos avaliados. Houve ainda queixas sistêmicas como náuseas e taquicardia em 1,8% e 3,5%, respectivamente. Seis pacientes (7%) abandonaram o tratamento devido aos efeitos adversos (97). É possível que a baixa dose da droga administrada a cada sessão (apenas 0,5% - 10mg/ semana), um dos fundamentos da mesoterapia, seja responsável por essa incidência de efeitos adversos do nosso estudo estar tão abaixo dos índices relatados na literatura (96, 97).

Apesar de todas as pacientes reportarem dor, estatisticamente mais intensa no GM, houve boa tolerância e esse não foi um motivo de abandono do tratamento.

Um estudo realizado com 126 mulheres utilizando intradermoterapia com um preparado contendo dutasteride conseguiu comprovar resultados positivos quando comparado ao placebo, através da avaliação fotografia global, *pull-test*, auto-avaliação e avaliação do diâmetro da haste capilar. O perfil de segurança encontrado foi semelhante ao nosso (93). Entretanto, Emer *et al.* não obtiveram sucesso ao realizar infiltração intralesional com Bimatoprost 0.03% em uma paciente com AAGF(125).

Quanto à autoavaliação, embora tenhamos empregado um questionário não validado, previamente à sua implementação no estudo fizemos um teste com pacientes tratadas convencionalmente para alopecia no mesmo serviço para avaliar o grau de compreensão das questões e adaptá-las conforme necessário, chegando ao formato considerado ideal para a pesquisa. Enquanto Van Neste salienta que em um estudo, a avaliação subjetiva pode aumentar a satisfação em mais de 60% contra dados objetivos que evidenciam uma piora, Olsen lembra que a avaliação de eficácia de um medicamento ou aparelho pelo FDA inclui no mínimo dois desfechos estatisticamente significantes: um dado que deve ser objetivo e um segundo dado, que deve ser relacionado à avaliação do paciente (71,126).

É preciso destacar que 50% das pacientes tratadas com minoxidil intralesional referiu algum grau de aumento no volume dos cabelos em apenas 16 semanas e 50% mantiveram o quadro. Por outro lado, no grupo que recebeu placebo 79,2% das pacientes avaliaram que houve manutenção ou piora do volume dos cabelos.

Quanto à queda, 69,2% do GM melhoraram, contra 37,5% do GP. Vale lembrar que as pacientes eram cegas quanto ao tratamento e ao responderem o questionário de auto-avaliação permaneciam sem saber em qual grupo estavam alocadas.

A mesoterapia, embora utilizada há mais de 50 anos na Europa para diversas patologias, ainda não tem seu mecanismo de ação estabelecido. Supõe-se que a pele (nesse caso o folículo piloso) funcione como um reservatório de liberação lenta da droga, que agiria mais precisamente no órgão-alvo, além do possível estímulo das punturas em receptores dérmicos (100,101). Ausência de protocolos internacionais para cada indicação é outra questão relevante. Entretanto, relatos recentes têm apontado para os benefícios dessa técnica no tratamento de algumas patologias, entre elas leishmaniose cutânea, mixedema pré-tibial e melasma (105,106,127). Mammucari relatou o efeito positivo da mesoterapia no tratamento da dor musculoesquelética, mas chamou a atenção para o fato de tratar-se de terapêutica complementar à convencional, cujo objetivo seria prolongar o efeito farmacológico local, sem a necessidade de altas concentrações sistêmicas da droga. Acentua ainda a necessidade primordial do procedimento ser realizado por pessoa capacitada em ambiente médico adequado (104).

Embora o efeito das punturas seja colocado como uma das possíveis vias efetoras no mecanismo de ação da intradermoterapia, Herreros questiona essa possibilidade ao demonstrar no seu estudo que o grupo placebo que recebeu as punturas mas não a medicação, não obteve o mesmo resultado. Fato semelhante ocorreu no nosso estudo. Apesar disso, técnicas atuais de microagulhamento para diversas indicações, incluindo alopecia, tem demonstrado a capacidade das micropunturas em gerar algum grau de resposta dérmica, seja na produção de colágeno seja na liberação de fatores de crescimento e citocinas (110,128). Curiosamente Pistor, em 1979, criou um aparelho multiinjeter, com capacidade de rolar na superfície da pele, para aumentar a eficácia da mesoterapia, muito similar aos aparelhos de microagulhamento atualmente utilizados (99).

Relatos de complicações associadas à técnica sobretudo infecções, causam temor. Porém, em sua maioria, deve-se a aplicações realizadas por profissionais não habilitados, em condições de assepsia questionáveis (109,112,113). Devemos lembrar que mesmo em procedimentos considerados seguros e consagrados como preenchimentos com ácido hialurônico e laser fracionado ablativo, há relatos de

complicações graves, em geral também associados à procedência do produto e/ou capacitação do profissional (129,130).

Para os órgãos de regulamentação como FDA e ANVISA, o uso *off-label* de uma medicação não configura primordialmente um erro médico porém é de absoluta responsabilidade desse profissional quaisquer efeitos adversos ou inesperados e, dependendo do quadro, esse uso pode ser configurado como experimental incorrendo em imprudência e/ou negligência e suas consequências legais. O paciente deve sempre ser informado sobre o uso não aprovado da técnica/droga e assinar um termo de consentimento (131).

A AAGF é uma patologia cujo tratamento muitas vezes é frustrante para médicos e pacientes, sejam mulheres ou homens . Ao mesmo tempo em não medem esforços na expectativa de obter os resultados desejados, a adesão ao tratamento tópico, sobretudo ao minoxidil, é minada por fatores como a demora em observar os resultados e o aspecto que a medicação confere aos cabelos. (64, 132).

Esse estudo demonstrou que a mesoterapia pode ser uma alternativa promissora. É possível que a satisfação alcançada por resultados mais rápidos aumente a adesão ao tratamento com consequente sucesso terapêutico também a longo prazo.

Uma das limitações do nosso estudo foi a amostra de pacientes inferior à desejada. Outra foi não termos utilizado a fotografia global como instrumento de avaliação dos resultados. Por outro lado, até onde temos conhecimento, realizamos o primeiro estudo sobre mesoterapia no tratamento de AAGF em que pacientes e avaliadores foram cegos e os resultados avaliados também por exame histopatológico. O minoxidil foi manufaturado devido à ausência de apresentação injetável disponível no mercado. A formulação a 0,5% é padronizada pelas farmácias de manipulação que produzem a droga no nosso país e corresponde a 10mg de minoxidil sulfato, por ampola de 2ml.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- 1) A infiltração intralesional (mesoterapia) com solução de minoxidil 0,5% mostrou ser superior ao placebo no tratamento da AAGF, com resultados estatisticamente significantes mensurados pelo índice T:V, percentual de fios anágenos, percentual de fios telógenos e autoavaliação das pacientes.
- 2) A frequência de efeitos adversos não sérios foi inferior à encontrada na literatura e não foram documentados efeitos adversos sérios relacionados à técnica, demonstrando um bom perfil de segurança.
- 3) Pacientes que tinham maior densidade de fios previamente ao tratamento tiveram melhor resposta à terapia com minoxidil.
- 4) Houve um alto grau de concordância entre o diagnóstico dermatoscópico e histopatológico de AAG, já que em apenas 02 casos a biópsia sugeriu diagnóstico diverso.
- 5) Quanto aos achados dermatoscópicos encontrados, a frequência de pontos amarelos foi muito superior à relatada em literatura. Além disso, encontramos uma relação direta entre os domínios idade e PFM e uma relação inversa entre idade e SPP.

8 PERSPECTIVAS

8 PERSPECTIVAS

Partindo dos resultados positivos apresentados por esse estudo e aproveitando as possibilidades levantadas por suas limitações, sugerimos projetos futuros que possam ser realizados com o objetivo de dar mais consistência aos achados até aqui descritos, aumentando a credibilidade da técnica no meio especializado:

- 1) Tratando-se de patologia crônica e progressiva, o tratamento da AAGF deve ser mantido por tempo indeterminado. Entretanto, não existem protocolos estabelecidos quanto ao esquema de manutenção da mesoterapia capilar. Nosso objetivo é acompanhar essas pacientes com o tratamento tópico com minoxidil 2% em solução e observar se a mesoterapia exerceu um impacto na resposta ao tratamento em longo prazo no grupo que recebeu a medicação versus aquele que recebeu placebo.
- 2) Estimular a formação de grupos para elaboração de protocolos internacionais para padronização da técnica, da posologia e do tempo de tratamento.
- 3) Aumentar o tamanho da amostra e realizar estudo duplo-cego, elevando a validade externa do estudo.
- 4) Realizar estudos envolvendo pacientes do sexo masculino.
- 5) Realizar estudos comparativos mais amplos, com minoxidil solução a 2% e 5%, em populações de homens e mulheres, com maior tempo de *follow-up* para avaliar por quanto tempo os resultados se mantêm quando comparado às drogas padrão-ouro no tratamento da AAG.
- 6) Estimular estudos em conjunto com a indústria farmacêutica para que, uma vez comprovado seu benefício, a droga possa ser produzida em escala industrial, contribuindo para melhorar o controle de qualidade, minimizando riscos associados a procedência do produto utilizado no procedimento .

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Pereira JM. Alopecia Androgenetica (Calvície) na Mulher: O que é. Como pesquisar. Como tratar. 1. ed.São Paulo: Dilivros; 2006.
2. Moraes W. Complexo de Sansão: como vencer a perda dos cabelos: um guia completo das mais recentes novidades..Rio de Janeiro: Multiletra ; 1997.
3. Fletcher J. Egyptian Hair and Wings [internet]. The Journal of the Egyptian Study Society, v. 13, n. 2. Postado em 2008 ago 23 [acesso em 18/05/2013]. Disponível em: <http://mathildasanthropologyblog.wordpress.com/2008/08/23/ancient-egyptian-hair-and-wigs/>.
4. Araujo L. Livro do cabelo. São Paulo: Leya; 2012.
5. Mageo JM. Hairdos and Don'ts: Hair symbolism and sexual history in Samoa [internet]. New Series, v. 29, n. 2. 1994 jun.[acesso em 18/05/2013]. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/2804480> 10.2307/2804480.
6. Sherrow V. Encyclopedia of Hair: A Cultural History. Santa Barbara, CA: Greenwood Press; 2006.
7. Bezerra K. Uma breve história da peruca. [acesso em 18/05/2013]. Disponível em: <http://www.cliografia.com/2012/12/26/uma-breve-historia-da-peruca/>.
8. Manning J. The Sociology of Hair: Hair Symbolism Among College Students. Social sciences Journal. 2010; 10(1):35-48.
9. Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trueb R. Hair Growth and Disorders. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2008.
10. Millar SE. Molecular Mechanism Regulating Hair Follicle Development. J Invest Dermatol. 2002;118(2):216-25.
11. Stenn K, Paus R. Controls of Hair cycling. Physiol Rev. 2001;81(1): 449-494
12. Milner Y, Sudnik J, Filippi M et al. Exogen, shedding phase of the hair growth cycle: characterization of a mouse model. J Invest Dematol. 2002; 119 (3): 639-44.

13. Higgins CA, Westgate GE, Jahoda CA. From telogen to exogen: mechanisms underlying formation and subsequent loss of the hair club fiber. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2100-8. doi: 10.1038/jid.2009.66.
14. Ito M, Myung P. Dissecting the Bulge hair regeneration. *J Clin Invest.* 2012; 122(2): 448–54.
15. Karrie TA , Rashid MR , Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J* 16 (2): 3. [acesso em] Disponível em: <http://dermatology.cdlib.org/1602/reviews/vitamind/rashid.html>
16. Plikus MV. New activators and inhibitors in hair cycle clock: targeting stem cells of competence. *J. Invest Dermatol.* 2012; 132 (5):1321-4
17. Stenn K. Exogen is an active, separately controlled phase of the hair growth cycle. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):374-5.
18. Peters EM, Hansen MG, Overall RW et al. Control of human hair growth by neurotrophins: brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor beta2 expression. *J Invest Dermatol.* 2005;124(4):675-85.
19. Paus R, Foitzik K. In search of the "hair cycle clock": a guided tour. *Differentiation.* 2004;72(9-10):489-511.
20. Colombe L, Vindrios A, Michelet JF et al. Prostaglandin metabolism in human hair follicle. *Exp Dermatol.* 2007;16(9):762-9.
21. Bodó E, Kromminga A, Bíró T, et al. Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol.* 2009;129(5):1126-39.
22. Hamilton JB. Male Hormone Stimulation is a Prerequisite and Incitant in Common Baldness. *J Invest Dermatol.* 1942;5:451-480. DOI:10.1038/jid.1942.62.
23. Rutowitsch MS, Antônio JR, Steinner D e col. Alopecia Androgenética. *An Bras Dermatol.* 1999;74(6):561-572.

24. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol.* 1977;97(3): 247-54.
25. Olsen EA. Female Pattern Hair loss and its relationship to permanent/cicatricial alopecia: a new perspective. *J Invest Dermatol. Symp Proc.* 2005 ;10(3):217-21.
26. Mulinari-Brenner F, Seidel G, Hepp T. Entendendo a alopecia androgenética. *An Bras de Dermatol* 2011;3 (4): 329-337.
27. European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol.* 2011;164 (1):5-15.
28. Olsen EA. Female pattern Hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S70-80.
29. Norwood OT. Incidência of Female Androgenetic Alopecia (Female Pattern Alopecia). *Dermatol Surg.* 2001 Jan;27(1):53-4.
30. Lobo I, Machado S, Solares M . A alopecia androgenética na consulta de tricologia do Hospital Geral de Santo Antonio entre 2004 e 2006. *An Bras Dermatol.* 2008;83 (3):270-11.
31. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol.*2001;144 (2): 297-304.
32. Gan D, Sinclair R. Prevalence of Male and Female Pattern Hair Loss in Maryborough. *J Invest Dermatol* 2005;10:184-89.
33. Wang TL, Zhou C, Shen YW et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *Br J Dermatol* 2010; 162(4):843-47.
- 34 Xu F, Sheng YY, Mu ZL et al. Prevalence and types of androgenetic alopecia in Shanghai, China: a community-based study. *Br J Dermatol.* 2009; 160(3): 629-32.
35. Paik J-H, Yoon J-B, Sim W-Y et al. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):95-99.
36. Ali I, Wojnarowska F. Physiological changes in scalp, facial and body hair after the menopause: a cross-sectional population based study of subjective changes. *Br J Dermatol.*2011;164:508-13.

37. Santamaria JR, Spoladore R, Ribeiro AM. Alopecia Difusa na Mulher. *An Bras Dermatol.* 1992; 67(4):195-197.
38. Goldman CK, Tsai JC, Soroceanu L et al. Loss of vascular endothelial growth factor in human alopecia hair follicles. *J Invest Dermatol.*1995;104(5 Suppl):18S-20S.
39. Guarrera M, Rebora A. Kenogen in Female Androgenic Alopecia. *Dermatology* 2005; 210(1):18-20.
40. Yazdan P. Update on the genetics of androgenetic alopecia, female pattern hair loss, and alopecia areata: implications for molecular diagnostic testing. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31(4):258-66.
41. Futterweit W, Dunaif A, Yeh H et al. The prevalence of hiperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol.*1988; 19:831-36.
42. Sawaya ME, Price VH. Different Levels of 5 α -Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men With Androgenetic Alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109(3) :296-300.
43. Randall V. Androgen and hair Growth. *Dermatol Ther* 2008;21(5):314-28.
44. Hu H, Zhang S, Lei X et al. Estrogen leads to reversible hair cycle retardation through inducing premature catagen and maintaining telogen. *PLoS One.* 2012; 7(7): e40124..
DOI: 10.1371/journal.pone.0040124. PubMed; PMID 22792225.
45. Yip L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol.*2011;52(2)81-88.
46. Langan EA, Paus R. Female pattern hair loss: beyond an androgenic aetiology? *Br J Dermatol.* 2010;163 (5):1140-41.
47. Ellis JA, Scurrah KJ, Cobb JE et al. Baldness and the androgen receptor: the AR polyglycine repeat polymorphism does not confer susceptibility to androgenetic alopecia. *Hum Genet.* 2007;121(3-4):451-7. Epub 2007 Jan 26.
48. Yip L, Zaloumis S, Irwin D et al. Gene-wide association study between the

aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol*. 2009;161(2):289-94. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09186.x. Epub 2009 Apr 29.

49 . Gordon KA, Tosti A. Alopecia: evaluation and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011; 4: 101–6. DOI: 10.2147/CCID.S10182. PubMed;PMCID: 21833160.

50. Bregy A, Trueb R. No association between serum ferritin levels >10 microg/l and hair loss activity in women. *Dermatology* 2008; 217:1-6.

51. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB et al. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):991-9. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.006. Epub 2010 Oct 13.

52. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):824-44.

53. Elston, DM. Iron deficiency and hair loss: problems with measurement of iron [commentary]. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1077-82.

DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.054.

54. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R et al. Serum Ferritin and Vitamin D in Female Hair Loss: Do They Play a Role? *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26:101-107.

DOI: 10.1159/000346698.

55. Gatherwright J, Liu MT, Gliniak C et al. The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(6):1219-26. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31826d104f.

56. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(1):106-9.

57. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann N Y Acad Sci*. 1951; 53(3):708-728.

58. Dhin Q, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging*. 2007;2(2):189–199. PubMed; PMID18044135.

59. Lee WS, Ro BI, Hong SP et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):37-46. Epub 2007 Apr 30.
60. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L et al. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):420-9.
DOI: 10.1016/j.jaad.2009.10.018. Epub 2010 Jul 8.
61. Parvin M, Mohammadreza M, Masood E et al. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women [acesso em 01/05/2013]. *Dermatol Online J.* 2005;11 (3): 2. Disponível em:
<http://dermatology.cdlib.org/1113/original/androgenetic/mortazavi.html>
62. Farajzadeh S, Esfandlarpour I, Hayatbatch MM et al . Evaluation of lipid profile in women with female pattern alopecia. *Iran J Dermatol.* 2010;13: 78-81.
63. Collins F, Biondo S, Sinclair R. Tendency to underestimate the severity of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2005; 152(6):1363.
64. Blume-Peytavi U, Vogt, A. Current standards in the diagnostics and therapy of hair diseases - hair consultation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(5):394-410; quiz 411-2. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07609.x. Epub 2011 Feb 2.
65. Tosti A, Bellavista S, Longo S et al. Tendency to underestimate the severity of androgenetic alopecia [author reply]. *Br J Dermatol.* 2005;152(6):1362-3; 1363.
66. Cash, TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol.* 1999 Sep;141(3):398-405.
67. Kleinhans AC. Stress e Raiva em Mulher com Alopecia Androgenética. Campinas: PUC - Campinas; 2012.
68. Price VH. Alopecia Androgenetic in Women. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2003;8(1):24-7.
69. Rushton H, James KC, Mortimer CH. The unit area trichogram in the assessment of androgen-dependent alopecia. *Br J Dermatol.* 1983;109(4):429-37.

70. Dhurat R, Saraogi P. Hair evaluation methods: merits and demerits. *Int J Trichol.* 2009; 1(2): 108–119. DOI: 10.4103/0974-7753.58553.

71. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):253-62.

72. Hoffman R. Trichoscan: what is new? *Dermatology.* 2005;211(1):54-62.

73. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, et al. Dermoscopy in Female Androgenic Alopecia: Method Standardization and Diagnostic Criteria. *Int J Trichol.* 2009;1(2): 123–130. doi:10.4103/0977753.58555.

74. Ramos LD, Bezerra FC, Petri V et al. Achados dermatoscópicos na alopecia androgenética feminina. *Ann Bras Dermatol.*2012;87(5):691-694.

75. Miteva M, Tosti A. Hair and Scalp dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):1040-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.013. Epub 2012 Mar 8.

76. Karadağ KÖ, Güleç AT. Clinical evaluation of alopecias using a handheld dermatoscope. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(2):206-14.

DOI:10.1016/j.jaad.2011.08.019. Epub 2011 Oct 22.

77. Sewell LD, Elston DM, Dorion RP. "Anisotrichosis": a novel term to describe pattern. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):856.

78. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010;56(1):24-38.

DOI: 10.1111/j.13652559.2009.03439.x.

79. Sinclair R, Patel M, Dawson TL Jr, et al. Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness. *Br J Dermatol.* 2011;165 (Suppl 3):12-8. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10630.x.

80. Werner B, Mulinari-Brenner F. Desafio clínico e histológico no diagnóstico diferencial de alopecia difusa : alopecia androgenética , eflúvio telógeno e alopecia areata - Parte I. *An Bras Dermatol* 2012; 87(5):742-747.

81. Sinclair R, Jolley D, Mallari R et al. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2):189-199

82. Sinclair R . Diffuse hair loss. *Int J Dermatol.*1999;38 (Suppl1):8-18.
83. Sinclair R . Chronic telogen effluvium or early androgenetic alopecia? *Int J Dermatol.*2004; 43(11):842-843
84. Molina L, Donati A, Valente N, et al. Alopecia areata incógnita. *Clinics.*2011;66(3):513-515.
85. Tosti A, Whiting D, Iorizzo M, et al. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata icognita. *J Am Acad Dermatol.*2008;59:64-7. DOI:10.1016/j.jaad.2008.03.031
86. Bolduc C, Shapiro J. Management of androgenetic alopecia. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):151-8.
87. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Oct;9 Suppl 6:S1-57. DOI: 10.1111/j.1610-0379.2011.07802.x.
88. Atanaskova Mesinkovska N, Bergfeld WF. Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin.* 2013 Jan;31(1):119-27. doi: 10.1016/j.det.2012.08.005. Epub 2012 Oct 11.
89. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol.* 2005;152(3)466-73.
90. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 1):768-76.
91. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S et al. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Br J Dermatol.*2006; 152(3):298-302.
92. Yeon JH, Jung JY, Choi JW et al. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(2):211-4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03758.x. Epub 2010 Jun 21.
93. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G et al. Mesotherapy using dutasteride-

containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(6):686-93. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04535.x. Epub 2012 Apr 6.

94. Gelfuso GM, Gratieri T, Simão PS et al. Chitosan microparticles for sustaining the topical delivery of minoxidil sulphate. *J Microencapsul.* 2011;28(7):650-8. doi: 10.3109/02652048.2011.604435. Epub 2011 Aug 9.

95. Kwack MH, Kang BM, Kim MK et al. Minoxidil activates β -catenina pathway in human dermal papilla cells: a possible explanation for its anagen prolongation effect. *J Dermatol Sci.* 2011;62(3):154-9. Epub 2011 Feb 9.[abstract]

96. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Apr;50(4):541-53

97. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E et al. 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(6):1126-1134.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.724. Epub 2011 Jun 23.

98. Blume-Peytavi U, Kunte C, Krisp A et al. Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007 May;5(5):391-5.

99. Le Coz J. History of Mesotherapy. [acesso em Jan 2012]. Disponível em: http://www.mesotherapyworldwide.com/images/pdf/AJM_Vol_3_200511_40.

100. Sivagnanam G. Mesotherapy- The French connection. *J Pharmacol Pharmacother* 2010;1:4-8.

101. Herreros F, Velho P, Moraes A. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):96-101.

102. Pistor M. Mesoterapia Prática. A Terapêutica do Ano 2000. São Paulo: Tecnopress;1998.

103. Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA. Cosmetic Mesotherapy: Between Scientific Evidence, Science Fiction and Lucrative Business. *Aesth Plast Surg* 2008;32:842-49.

104. Mammucari M, Gatti A, Maggiori S et al. Role of Mesotherapy in Musculoskeletal Pain: Opinions from the Italian Society of Mesotherapy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:436959. Published online 2012 May 13. DOI:10.1155/2012/436959. PMID: PMC3359685.
105. Kashani MN, Sadr B, Nilforoushzadeh MA et al. Treatment of acute cutaneous leishmaniasis with intralesional injection of meglumine antimoniate: comparison of conventional technique with mesotherapy gun. *Int J Dermatol.* 2010;49(9):1034-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04523.x.
106. Vannucchi G, Campi I, Covelli D et al. Treatment of pretibial myxedema with dexamethazone injected subcutaneously by mesotherapy needles. *Thyroid.*2013;23(5) 626-32.
107. Lacarrubba F, Tedeschi A, Nardone B et al. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning. *Dermatol Ther.*2008;21(Suppl 3):S1-5. DOI:10.1111/j.1529-8019. 2008.00234.x.
108. Konda D, Thappa DM. Mesotherapy: What is new? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:127-34.
109. Muyembe J-J, Kebela B, Gouali M et al. Iatrogenic *Mycobacterium simiae* Skin Infection in an Immunocompetent Patient [letter]. *Emerging Infectious Disease.*2004;10(5):969-70.
110. Fabbrocini G, Padova MP, Vita V et al. Periorbital wrinkles treatment using collagen induction therapy. *Surgical & Cosmetic Dermatology.* 2009;1(3):106-111.
111. Azam MH, Morsi HM. Comparative Study between 2% minoxidil topical spray vs. Intradermal Injection (Mesotherapy) for treatment of Androgenetic Alopecia in female Patients: A Controlled, 4-month Randomized Trial. *Egyptian Dermatology Online Journal.* 2010; 6 (2): 5.
112. Duque-Estrada B, Vincenzi C, Misciali C et al. Alopecia secondary to mesotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):707-9. DOI:10.1016 /j.jaad.2008. 11.896. Epub 2009 Jul 3.
113. Kadry R, Hamadah I, Al-Issa A et al. Multifocal scalp abscess with subcutaneous fat necrosis and scarring alopecia as a complication of scalp mesotherapy. *J Drugs Dermatol* 2008;7:72-3.
114. Zhang X, Caulloo S, Zhao Y et al. Female Pattern Hair Loss: Clinico-Laboratory

Findings and Trichoscopy Depending on Disease Severit. *Int J Trichology*. 2012; 4(1): 23–28. doi:10.4103/0974-7753.96082. PMID: PMC3358934.

115. Ekmekci TR, Sakiz D, Koslu A. Occipital involvement in female pattern hair loss: histopathological evidences. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):299-301. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03411.x. Epub 2009 Aug 23.

116. Trueb RM. Systematic approach to hair loss in women. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(4):284-97, 284-98. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07261.x. Epub 2010 Jan 22.

117. Galliker NA, Trueb RM. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichol* 2102;4:19-22.

118. Robbins C, Mirmirani P, Messenger AG et al. What women want - quantifying the perception of hair amount: an analysis of hair diameter and density changes with age in caucasian women. *Br J Dermatol*.2012;167(2):324-32.

119. Messenger AG, Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. *Br J Dermatol* 2006;155(5): 926-30.

120. 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.

121. Özcan D, Özen Ö, Seçkin D et al. Vertical vs. transverse sections of scalp biopsy specimens: a pilot study on the comparison of the diagnostic value of two techniques in alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(8):855-63. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04154.x. Epub 2011 Sep 15.

122. Deloche C, de Lacharrière O, Misciali C et al. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia. *Arch Dermatol Res*. 2004;295(10):422-8.

123. Kowalska-Oledzka E, Slowinska M, Rakowska A et al. Sensitivity and specificity of trichoscopy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:636-637.

124. Riedel-Baima B, Riedel A. Use of the TrichoScan to assess female pattern hair loss. *Dermatol Surg*. 2009;35(4):651-5. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01105.x.

125. Emer JJ, Stevenson ML, Markovitz O et al. Novel Treatment of Female-Pattern Androgenetic Alopecia With Injected Bimatoprost 0.03% Solution. *J Drugs Dermatol* 2011Jul;10(7):795-8.

126. Van Neste MD. Assessment of hair loss: clinical relevance of hair growth evaluation methods. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(5):358-65.

127. Lee J, Park J, Lim S et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg*. 2006;32(5):626-31.

128. Lee YB, Eun YS, Lee JH, et al. Effects of topical application of growth factors followed by microneedle therapy in women with female pattern hair loss: a pilot study. *J Dermatol*. 2013;40(1):81-3. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2012.01680.x. Epub 2012 Oct 5.

129. Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE et al. Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2010;3(5):32–35.

130. Culton D, Lachiemicz A, Miller B et al. Nontuberculous Mycobacterial Infection after Fractionated CO₂ Laser Resurfacing. *Emerging Infectio Disease*. 2013;19(3):365-69.

131. Weaver KA, Figura J. Mesotherapy and the Off-Label Use of Approved Drugs. [acesso em 26/09/2013]. Disponível em:

http://www.mesotherapyworldwide.com/images/pdf/AJM_Vol_4_2006_58.pdf.

132. Mapar MA, Omidian M. Is topical minoxidil solution effective on androgenetic alopecia in routine daily practice? *J Dermatolog Treat*. 2007;18(5):268-70.

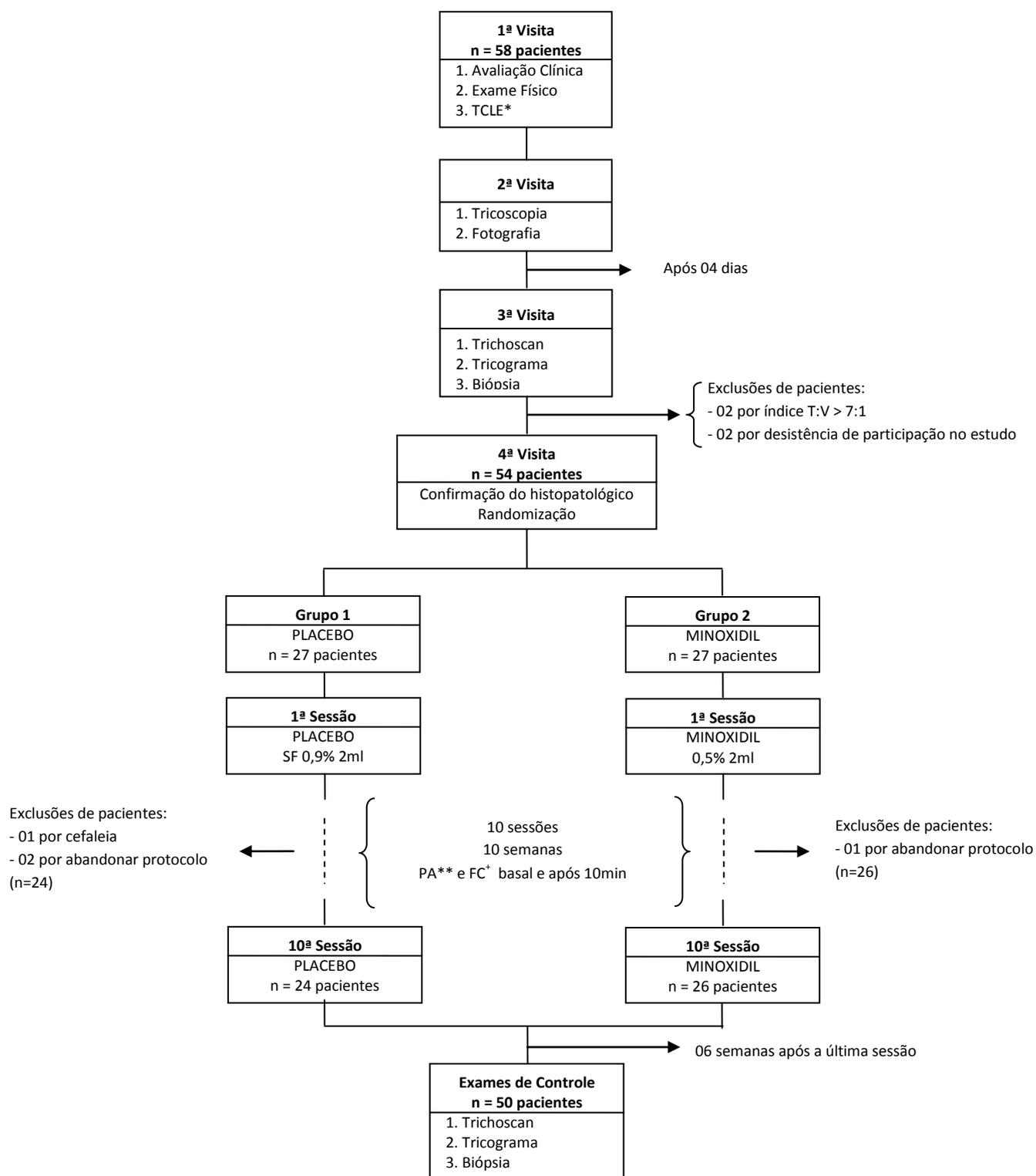
133. Entenda a queda capilar. In: La Roche Posay - Kerium antiqueda - O ciclo capilar. Disponível em: <http://www.inovacaoantiqueda.com.br/img/imgCiclo00.jpg> [acesso em: 17 set. 2013].

134. ALOPECIA Androgenética em Mulheres também pode afetar a região posterior da cabeça (occipital). In: *Tricologia Médica: opiniões, textos e cursos do Dr. 22 de dezembro de 2010*. Disponível em: <<http://tricologiamedica.blogspot.com.br/2010/12/alopecia-androgenetica-em-mulheres.html>>. [acesso em: 17 set. 2013].

ANEXOS

ANEXO 2

Fluxograma do Protocolo de Pesquisa



* TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

** PA – Pressão arterial

+ FC – Frequência cardíaca

ANEXO 3
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **152/11**

Título do Projeto: “Estudo comparativo randomizado duplo cego para avaliar a eficácia e segurança da mesoterapia capilar com minoxidil 0,5% / 2ml versus placebo no tratamento da alopecia androgenética feminina.”

Pesquisadora Responsável: Barbara Pontes Cerqueira Uzel

Data de Entrada: 11/10/11

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **152/11** com o título: “Estudo comparativo randomizado duplo cego para avaliar a eficácia e segurança da mesoterapia capilar com minoxidil 0,5% / 2ml versus placebo no tratamento da alopecia androgenética feminina.”, analisado na 9ª reunião ordinária realizada no dia 09 de novembro de 2011.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 09 de fevereiro de 2012.


Prof. Natália Moraes de Sá
Coordenador do CEP-FS/UnB

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A Sra. está sendo convidada a participar do projeto de pesquisa “ESTUDO COMPARATIVO RANDOMIZADO CEGO PARA AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA MESOTERAPIA CAPILAR COM MINOXIDIL 0,5% VERSUS PLACEBO NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENETICA FEMININA” sob responsabilidade da Dra. Barbara Pontes Cerqueira Uzel, especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

A alopecia androgenética feminina (calvície feminina ou queda de cabelos familiar) é uma causa freqüente de queda de cabelos entre as mulheres de todas as idades e necessita de tratamento contínuo cujos resultados muitas vezes só aparecerem após vários meses de uso das medicações.

A mesoterapia capilar tem sido proposta como uma forma de tratamento para queda de cabelos que teria a vantagem de acelerar a resposta ao tratamento, melhorando a queda e recuperando mais rapidamente o volume dos cabelos.

O estudo será realizado através da aplicação da mesoterapia capilar, que é a injeção da medicação a ser estudada (Minoxidil) diretamente no couro cabeludo, UMA VEZ POR SEMANA, até serem completadas 10 sessões. Serão avaliados 02 grupos de pacientes, sendo que 01 grupo receberá o remédio ativo (Minoxidil 0,5%/2ml) e 01 grupo receberá o placebo (Soro Fisiológico 0,9%) que não tem nenhum efeito. Após o término das sessões você continuará a ser acompanhado e tratado pela mesma médica, com medicações de uso domiciliar.

Você não saberá qual das substâncias, minoxidil ou placebo, estará sendo aplicada no seu tratamento até o final do estudo.

Durante as sessões você levará muitas picadas no couro cabeludo e poderá sentir dor, ter pequenos sangramentos e sensação de coceira ou ardência que, normalmente, são passageiras. Problemas mais sérios como infecções são muito raros, mas podem ocorrer.

Se houver qualquer indício de que o tratamento possa estar causando algum tipo de efeito colateral ou dano, o mesmo será interrompido pela pesquisadora e você será totalmente orientado a respeito. Receberá o tratamento necessário para resolver o problema gratuitamente, sendo ressarcido em caso de dano permanente com acompanhamento médico por tempo indeterminado, pela médica responsável.

Será necessário realizar exames de sangue e biópsia do couro cabeludo para comprovar o diagnóstico e coletar seus dados pessoais, fotografias do couro cabeludo e dados da sua história médica, porém sua identidade será mantida sob sigilo durante o estudo e no caso da publicação deste em revistas científicas. Todos os custos serão por conta do pesquisador.

Participando do estudo você não obterá benefícios adicionais financeiros, ou de qualquer natureza, em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

Caso seja comprovado que o tratamento pesquisado é realmente eficiente, os pacientes do grupo placebo terão direito a receber gratuitamente as 10 sessões com o minoxidil, se assim o desejarem.

Sua participação é voluntária e você poderá desistir do estudo a qualquer momento sem perder nenhum dos direitos vinculados à pesquisa.

Caso você falte a 03 sessões consecutivas ou 05 sessões não consecutivas da mesoterapia, você será automaticamente excluído do estudo, porém sem nenhum prejuízo financeiro e será orientado pela médica para a continuidade do seu tratamento clínico.

Caso venha a surgir alguma dúvida, você poderá esclarecê-la com a pesquisadora, nos telefones 61 3353-5764 ou 61 8193-0468.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde – CEP/FS-UnB: (61) 3107-1947

Eu, _____
RG _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito, bem como realização de fotografia.

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente todos os detalhes do estudo ao paciente

Assinatura da pesquisadora

Data:

Título do Projeto: “ESTUDO COMPARATIVO RANDOMIZADO CEGO PARA AVALIAR A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA MESOTERAPIA CAPILAR COM MINOXIDIL 0,5% VERSUS PLACEBO NO TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENETICA FEMININA”

Pesquisadora responsável: Barbara Pontes Cerqueira Uzel

INDERMA – QNC Área Especial 8/9/10 , sala 810/811

Taguatinga – DF

CEP – 72115-700

(61) 3353-5764 8193-0468

Orientador(a) : Izelda Maria Carvalho Costa

Instituição a que pertence: Universidade de Brasília

Telefones para contato: (61) 3448-5415

Endereço: SGAN Avenida L2 Norte, Quadra 605

APÊNDICE B**Ficha Clínica****ESTUDO COMPARATIVO MESOTERAPIA CAPILAR MINOXIDIL X PLACEBO****FICHA CLINICA**

Data de entrada no estudo ____/____/____ Grupo: 1 () 2 ()

1. Identificação:

Nome:

DN ____/____/____ Idade: ____

Estado Civil: casada/união estável () solteira () divorciada/separada () viúva ()

Endereço:

Telefone:

E-mail:

2. Queixa Principal:

Queda de Cabelos ()

Diminuição volume dos cabelos ()

Ambos ()

Idade de início do quadro: _____ anos

3. Tempo de Doença:

() Menos 06 meses () 06 meses a 01 ano () 01 a 05 anos () Mais 05 anos

4. História Familiar:

() Pai calvo

() Mãe calva

() Irmão(s) calvo(s)

5. Sintomas Associados

() Nenhum

() Coceira

() Ardência/ Queimação

- Vermelhidão
- Outros _____

6. Tratamentos prévios para queda de cabelos

- Nenhum
- Menos de 01 ano
- Mais de 01 ano

Qual? _____

7. Tem algum problema de saúde tipo?

- Hipertensão
- Diabetes
- Alergia medicamentosa Qual? _____
- Cardiopatia
- Convulsão
- Ovários Policísticos

8. Usa algum medicamento regularmente?

9. Ciclos Menstruais

- Regulares
- Irregulares
- Ausentes

ESCALA NUMÉRICA DE DOR:*

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sem dor Dor intensa

* Aplicada ao final da primeira sessão

APÊNDICE C
Ficha de Acompanhamento das Sessões

FICHA DE CONTROLE DAS SESSÕES

| | | |
|----------------|--|----------------------|
| ____/____/____ | 1a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 2a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 3a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 4a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 5a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 6a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 7a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 8a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 9a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |
| ____/____/____ | 10a. SESSÃO: PA Basal PA 10min | FC Basal FC 10min |

RELATO DE EFEITOS ADVERSOS:

Data:

Data:

APÊNDICE D
Questionário de Autoavaliação

QUESTIONÁRIO DE AUTO-AVALIAÇÃO

Data:

Nome: _____ Grupo: 1 () 2 ()

Com relação ao volume dos seus cabelos após o término do tratamento com as aplicações de mesoterapia, quando comparado a antes do tratamento, você considera que:

1. Houve aumento acentuado do volume do cabelo.
2. Houve aumento moderado do volume do cabelo.
3. Houve aumento leve do volume do cabelo.
4. Não houve modificação, o volume do cabelo se manteve inalterado.
5. Houve piora, com diminuição do volume do cabelo.

Com relação a queda dos seus cabelos após o término do tratamento com as aplicações de mesoterapia, quando comparado a antes do tratamento, você considera que:

1. Houve diminuição da queda dos cabelos
2. A queda dos cabelos se manteve inalterada
3. Houve piora da queda dos cabelos

APÊNDICE E**Artigo Original submetido à British Journal of Dermatology****Intralesional infiltration (mesotherapy) with 0.5% minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial**

Running head: Mesotherapy for the treatment of female androgenetic alopecia

Word count: 2,606

Number of tables: 5

Number of figures: 5

B. P. C. Uzel¹, I. M. C. Costa², G. Takano², J. C. Chantuni³

¹ Post-Graduate Program, School of Health Sciences, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil.

² Hospital Universitário de Brasília, Brasília, Brazil.

³ Hospital Regional de Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Corresponding author

Barbara Pontes Cerqueira Uzel

Address: QNC, Área Especial 8/9/10, Centro Clínico Hospital Anchieta, sala 810, CEP 72115-700, Taguatinga, DF, Brasil

Telephone: + 55 61 8193.0468

Fax: +55 61 3353.5764

Email: barbara.uzel@gmail.com

Funding statement: None.

Disclosures: None declared.

What is known about the subject?

- It has not been possible yet to confirm that therapies such as mesotherapy with minoxidil are effective in the management of female androgenetic alopecia.

What does this study add?

- This study shows the positive results of the use of minoxidil given via intralesional route in the treatment of female androgenetic alopecia, with evaluations performed by histopathological examination.

Abstract

Background: Female androgenetic alopecia (FAGA) is the main cause of alopecia among women. Mesotherapy has been suggested as an effective alternative therapy for its treatment.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of intralesional infiltration (mesotherapy) with 0.5% minoxidil in the treatment of FAGA.

Methods: In a blind, randomised, placebo-controlled trial, 54 women diagnosed with FAGA were divided into two groups. A group received an intradermal application of 0.5% minoxidil, and the other an application of 0.9% saline. Terminal-to-vellus hair (T:V) ratio, trichogram, Trichoscan® (Tricholog GmbH, Freiburg, Germany), and self-assessment were used to evaluate the results of the study.

Results: In the treated group, there was a significant increase in T:V ratio ($P < 0.001$) and in the percentage of anagen hairs ($P = 0.048$), decrease in the percentage of telogen hairs ($P = 0.044$), and improvement in hair loss and volume ($P = 0.021$ and $P = 0.028$).

Conclusion: Mesotherapy with minoxidil has been shown to be safe and superior to placebo in the treatment of FAGA.

Introduction

Female androgenetic alopecia (FAGA), or female pattern hair loss, is a chronic, non-cicatricial and diffuse alopecia in which volume loss is a consequence of the intrinsic process of miniaturization of the hair follicle.(1)(2)

Although FAGA is the most common cause of alopecia increases proportionally with age, affecting more than 40% of women above 60 years,(3) its etipathogeny is still under investigation. Hormonal and metabolic routes seem to play a decisive role in genetically predisposed patients.(4)(5) While some studies indicate an association between FAGA and metabolic syndrome, the role of iron and vitamin D is still controversial.(6-8)

Its impact on quality of life is significant, and reactions may vary from denial to dismorphophobia, keeping women away from social life.(9) (10)

As for its treatment, if considering strictly the drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA), with uncontested scientific evidence, one is limited to topical minoxidil solution.¹¹ Some studies indicate the benefits of antiandrogens and finasteride, in individual situations.(11)(12)

Mesotherapy is a technique developed by Dr. Pistor in 1958 for the treatment of several diseases, especially painful syndromes, involving the administration of minimal doses of the drug, exactly on the affected site.(13)

The use of mesotherapy for the treatment of FAGA is seen with caution by the specialized community, because of the lack of scientific evidence and the reports of complications related to its use.(13-15)

The aim of this study was to evaluate the effectiveness and tolerability of mesotherapy with 0.5% minoxidil compared to placebo in the treatment of FAGA.

Patients and methods

A parallel, single-blind, randomised, placebo-controlled trial was conducted with a sample of 58 women between 18 and 65 years old from a private dermatology clinic diagnosed with FAGA from March 2012 to February 2013.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the School of Health Sciences of Universidade de Brasília (protocol 152/11) and carried out in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. This trial was registered at ClinicalTrials.gov with number NCT 01655108, and its protocol can be accessed both at clinicaltrials.gov and at www.ensaiosclinicos.gov.br.

Inclusion criteria, in addition to age and gender, were: diagnosis of FAGA (confirmed by clinical, histological and dermatoscopic criteria), absence of specific treatment for at least 6 months, signing of a written consent form; and exclusion criteria were: pregnancy or lactation, history of hypersensitivity to minoxidil, autoimmune diseases and endocrinopathies, peripheral signs of hyperandrogenism, diagnosis of alopecia different from FAGA.

All phases of the study were conducted by the principal investigator, except for the histopathological exam and the trichogram, which were analysed by blinded independent investigators.

At the first evaluation, patients were photographed with a digital camera (Canon Ver.82.0, Canon U.S.A. Inc., Lake Success, NY, U.S.A.) and classified according to the Ludwig pattern into alopecia grade I, II or III.

Hormonal measurements were obtained in order to exclude serum hyperandrogenism (total and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate [SDHEA], sex hormone-binding globulin [SHBG], follicle stimulating hormone [FSH], luteinizing hormone [LH]), a thyroid evaluation and a blood test were performed, and ferritin, zinc and 25OH-vitamin D levels were measured.

Trichoscopic criteria for FAGA diagnosis were: diversity of hair shaft diameter > 20% associated or not with the presence of peripilar signs, yellow dots, and honeycomb-like pigmentation. Trichoscopic examination was conducted using the Fotofinder V3.0 dermatoscope (FotoFinder® Systems GmbH, Germany), in four fields of the fronto-parietal region and of the occipital region (control area), taken at 20X and 70X magnifications.

Randomisation

Once the diagnosis of alopecia was confirmed, patients were randomised into two groups: Placebo Group (PG) and Minoxidil Group (MG), using the random function of Microsoft Excel, version 6.1.7601 (Microsoft Corporation, Santa Rosa, U.S.A.). Patients were blinded as to which group they were assigned.

Administration technique

Intradermal injections were administered weekly for ten consecutive weeks, using the point-to-point technique every 1.5 cm, at an angle of 60° and a depth of 2 to 4 mm, with a 3-mL BD syringe and Lebel needle. The MG and the PG were given 2 mL of 0.5% minoxidil solution (minoxidil sulphate, Health Tech Farmácia de São Paulo, São Paulo, Brazil) and 2 mL of 0.9% saline, respectively.

Evaluation of treatment response

Treatment response was assessed 6 weeks after the last mesotherapy session, with the examination of the regions that had been marked and photographed before treatment. The following outcome variables were analysed: hair density (HD) and total number of hairs (TNH), measured by Trichoscan® (Tricholog GmbH, Freiburg, Germany); percentage of anagen, telogen and dystrophic hairs, measured by a trichogram analysing a sample of 50 hairs from the fronto-parietal region, which were visualized on a biological microscope (QUIMIS 180 9001, model 07885-4) at 4X and 10X magnifications; evolution of the T:V ratio, assessed using 4 mm-punch fragments sectioned transversely 1 mm below epidermis and stained with haematoxylin and eosin. FAGA diagnosis was considered when the T:V ratio was \leq 7:1

At the end of the first session, patients evaluated discomfort through a numerical pain scale ranging from zero (absence of pain) to ten (severe pain).

In addition, patients answered a questionnaire at the end of the treatment, to evaluate the impact of the treatment on hair loss (worsening, no change, decrease) and on hair volume (worsening, no change, mild increase, moderate increase, sharp increase).

Statistical analysis

Analyses were performed using the R 3.0.1. software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Sample size calculation used one of the outcome variables, namely the percentage of anagen hairs. The Student's t test was performed with the aim to detect a 10% difference between means for MG and PG. Statistical power was set at 0.95. Under these conditions, the sample size was estimated as 51 subjects per group.

The chi-square test or the Monte Carlo P-value were used for categorical variables. Pearson's and Spearman's coefficients were used depending on the characteristics and the distribution of the variables. The coefficient R^2 was used to quantify the degree of dependence of the variables. The Wilcoxon test was used when the normality of data was not checked.

The difference-in-differences estimator and the linear regression method were used to test statistical significance, set at $P < 0.05$, and to calculate confidence intervals.

Results

Figure 1 shows a flowchart summarizing the research protocol.

Of the 58 patients with suspected FAGA, two were histopathologically diagnosed with telogen effluvium (T:V ratio > 8:1) and two withdrew from the study. Fifty-four patients with confirmed diagnosis of alopecia were randomised into PG and MG, 27 subjects in each group. Fifty patients concluded the study (24 from the PG and 26 from the MG).

Tables 1 and 2 summarize baseline epidemiological and clinical data of the patients. Despite the unmatched randomisation, there was a similarity in the epidemiological profile of both groups.

Trichoscopy revealed that 100% of the patients showed hair diversity > 20%. Honeycomb-like pigmentation was directly associated with age, while PPSs showed an inverse association ($P = 0.03$ and $P = 0.01$, respectively).

Vitamin D levels were found to be insufficient or low (< 30 ng/mL) in 76% (41/54) of patients.

The difference-in-differences estimator was used to compare variables of treatment effectiveness between the two groups, with a 95% confidence interval (Table 3).

T:V ratio. Absolute values and distribution were analysed according to the following groups of T:V ratio: < 4:1, between 4:1 and 7:1, and > 7:1. In the MG, mean T:V ratio increased from 2.6 ± 0.2 to 3.8 ± 0.5 , while in the PG it decreased from 2.4 ± 0.2 to 1.7 ± 0.2 , standard deviation of 0.9 ($P < 0.001$). Figure 2 depicts the difference in treatment response between the groups.

Trichogram. Figure 3 displays the favourable response found in the MG compared to the PG. The percentage of anagen hairs in the MG increased from $69.9\% \pm 1.9\%$ before treatment to $78.5\% \pm 2.0\%$ after treatment ($P = 0.048$). The percentage of telogen hairs was also showed statistically significant difference, with a reduction in mean percentage from $21.1\% \pm 1.7\%$ to $16.1\% \pm 1.8\%$ in the MG and an increase from $18.4\% \pm 1.6\%$ to $21.0\% \pm 2.2\%$ in the PG ($P = 0.044$). There was no statistical difference in the percentage of dystrophic hairs, which remained stable in both groups.

Trichoscan®. Table 4 summarizes HD values in the two groups. Although the MD showed a more dramatic increase, this difference was not statistically relevant. The case was the same for the TNH. However, when using Spearman's coefficient, it was possible to find a positive statistical correlation between treatment response and HD. Patients from the MG who had higher HD before treatment showed better response to mesotherapy with minoxidil ($P = 0.048$), with a correlation coefficient of 0.391.

Self-assessment. When asked to evaluate treatment results, 52.4% (13/24) of patients from the PG and 50% (13/26) of those from the MG reported that hair volume remained unchanged. However, patients from the PG were the only who reported worsening of volume, with a percentage of 25% (6/24). For hair loss, the perception of improvement was 69.2% in the MG and 37.5% in the PG ($P = 0.028$). Figure 4 shows the statistically significant difference between the groups.

In the analysis of tolerability to treatment, all patients reported pain, but it was more severe in the MG ($P < 0.010$). Moderate to severe headache was reported in

the first two sessions by 5.6% (3/54) patients. Table 5 summarizes the adverse effects found in our study.

Although BP and HR values showed a slight decrease 10 minutes after minoxidil administration, there was no statistical difference in medians before and after treatment among the groups, as shown in Figure 5.

Discussion

The most remarkable characteristic of androgenetic alopecia (AGA) is the thinning of hair, which is the clinical manifestation of a phenomenon known as anisotrichosis,(16) whose basis lies in the shortening of the anagen phase and the replacement of terminal hairs with vellus hairs.(17, 18)

Minoxidil sulphate is the active metabolite of minoxidil and has the ability to increase the duration of the anagen phase and to revert the process of miniaturization, through mechanisms that have not been fully elucidated but that involve its action on potassium channels.(19, 20)

In our study, mean age at the onset of symptoms, positive family history, and the most frequent phototype in the patients were epidemiological data that were in accordance with those found in the literature.(17, 21-23) The great proportion of women with vitamin D insufficiency caught our attention, since some studies have reported an association between AGA and deficiency of this vitamin.(7) However, the lack of a control group and our reduced sample are limitations for us to infer a direct relationship between these two conditions in the present study.

Rakowska *et al.*(24) defined trichoscopy criteria for the diagnosis of FAGA that showed a sensitivity of 72% and specificity of 98%, and Zhang *et al.*(23) were able to associate some dermatoscopic findings with disease severity and clinical and laboratory data. Our most frequent findings were peripilar signs and yellow dots, whose association with AGA varies among different populations.(25, 26)

In addition to the increase in mean T:V ratio ($P < 0.001$) in the MG, we also observed that, of the 15 (57.69%) patients who had alopecia grade I with a T:V ratio $< 4:1$, 5 (33.3%) increased their T:V ratio to between 4:1-7:1 or $> 7:1$, probably due to an increase in the number of terminal hairs, stimulated by minoxidil.(27) Inversely, in the PG, 2/27(10%) patients with a T:V ratio between 4:1-7:1 had their ratio reduced to $< 4:1$.

Messenger and Sinclair(28) showed the validity of the T:V ratio in disease diagnosis and its correlation with clinical picture. Only 1/54 (1.9%) patient presented with moderate inflammation and the presence of stellae on histopathological examination, while the literature reports a percentage of up to 40%.(28-30)

The involvement of the occipital region was present in 10/54 (18.5%) patients, a number lower than the 25% found in the study by Ekmekci *et al.*(31)

With the recent advances in trichoscopy, the trichogram showed to be a less specific method for the diagnosis of AGA.(32, 33) However, in a study assessing mesotherapy with 2% minoxidil for the treatment of FAGA, Azam and Morsi(34) used trichogram data to evaluate treatment results. Similarly to their study, we observed an increase in the percentage of anagen hairs and a decrease in the percentage of telogen hairs in the MG compared to the PG ($P = 0.048$ and $P = 0.44$, respectively).

The improvement observed in median HD and TNH in the treated group and the finding that patients from the MG who had higher HD before treatment showed better response corroborate the idea that the treatment should be started as early as possible.¹¹ Despite some limitations, several studies have used the Trichoscan® (Tricholog GmbH, Freiburg, Germany) as an instrument to evaluate several parameters of hair growth, including HD and TNH.(28, 35)

The tolerability and safety of mesotherapy could be demonstrated by the low frequency of adverse effects and the absence of systemic repercussion, with stable BP and HR levels. Only 1/54 (1.85%) patient, from the PG, dropped out from the treatment due to severe headache.

A study conducted with 126 women using mesotherapy with a preparation containing dutasteride was able to confirm positive results for this therapy compared to placebo.(36) However, Emer et al.(37) did not succeed in performing an intralesional infiltration with Bimatoprost 0.03% solution in a patient with FAGA.

Although mesotherapy has been used for more than 50 years for the treatment of several diseases, its action mechanism has not been established yet.(14, 15) It is assumed that skin (the hair follicle in the case of alopecia) works as a reservoir for the slow release of the drug, which would act more precisely on the target organ, in addition to the possible stimulation provided by punctures on dermal receptors.(13, 15) However, recent reports have been pointing to the benefits of this technique in the treatment of some diseases, such as cutaneous leishmaniasis, pretibial myxoedema, and melasma.(38-40)

Reports of complications associated with the technique, especially infections, raise concern.(41, 42) However, most of them result from applications performed by unqualified professionals, under questionable aseptic conditions.(14, 43) One should bear in mind that, even in procedures considered safe and well-established, such as hyaluronic acid fillings and ablative fractional laser, there have been reports of severe complications.(44, 45)

FAGA is a disease whose treatment is often frustrating for physicians and patients. Our study indicates that mesotherapy is a promising alternative, since 50% (13/26) of the patients from the MG reported some increase in hair volume after treatment. As for hair loss, 69.2% subjects from the MG showed improvement, in comparison to 37.5% from the PG. It is possible that this satisfaction may increase treatment compliance, with consequent therapeutic success.

One of the limitations of our study was the number of patients in the sample, which was lower than desired, hindering further analyses. Another limitation was the fact that we did not use global photography as an assessment tool of study results. On the other hand, as far as we know, this is the first study on mesotherapy for the treatment of FAGA in which patients were blinded and results were measured by histopathological examination.

Minoxidil was manufactured, due to the lack of availability of injectable minoxidil in the market. The formulation at 0.5% is standardized by compounding pharmacies that produce the drug in our country and corresponds to 10 mg of minoxidil sulphate per 2 mL ampoule.

Conclusion

Mesotherapy with 0.5% minoxidil solution has shown to be superior to placebo in the treatment of FAGA, with no relevant adverse effects. Broader studies and the standardization of the mesotherapy technique may contribute to confirm our results, enhancing its credibility in the specialized medical field.

Acknowledgments

The authors would like to thank Hospital Universitário de Brasília for its contribution to the study.

References

1. Olsen EA. Female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(3 Suppl):S70-80.
2. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clinical interventions in aging*. 2007;2(2):189-99.
3. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research*. 2005;10(3):184-9.
4. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *The Journal of investigative dermatology*. 1997;109(3):296-300.
5. Hu HM, Zhang SB, Lei XH, Deng ZL, Guo WX, Qiu ZF, et al. Estrogen leads to reversible hair cycle retardation through inducing premature catagen and maintaining telogen. *PloS one*. 2012;7(7):e40124.
6. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatology online journal*. 2005;11(3):2.
7. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, et al. Serum ferritin and vitamin d in female hair loss: do they play a role? *Skin pharmacology and physiology*. 2013;26(2):101-7.
8. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB, Caudill L. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(6):991-9.
9. Tosti A, Bellavista S, Longo S, Pazzaglia M. Tendency to underestimate the severity of androgenetic alopecia. *The British journal of dermatology*. 2005;152(6):1362-3; author reply 3.
10. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *The British journal of dermatology*. 1999;141(3):398-405.
11. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia

in women and in men. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2011;9 Suppl 6:S1-57.

12. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Archives of dermatology*. 2006;142(3):298-302.

13. Sivagnanam G. Mesotherapy - The french connection. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2010;1(1):4-8.

14. Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA. Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business. *Aesthetic plastic surgery*. 2008;32(6):842-9.

15. Herreros FO, Moraes AM, Velho PE. Mesotherapy: a bibliographical review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86(1):96-101.

16. Sewell LD, Elston DM, Dorion RP. "Anisotrichosis": a novel term to describe pattern alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(5):856.

17. Price VH. Androgenetic alopecia in women. *The journal of investigative dermatology Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc [and] European Society for Dermatological Research*. 2003;8(1):24-7.

18. Werner B, Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - part I. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87:742-7.

19. Gelfuso GM, Gratieri T, Simao PS, de Freitas LA, Lopez RF. Chitosan microparticles for sustaining the topical delivery of minoxidil sulphate. *Journal of microencapsulation*. 2011;28(7):650-8.

20. Bolduc C, Shapiro J. Management of androgenetic alopecia. *American journal of clinical dermatology*. 2000;1(3):151-8.

21. Wang TL, Zhou C, Shen YW, Wang XY, Ding XL, Tian S, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *The British journal of dermatology*. 2010;162(4):843-7.

22. Sinclair R, Patel M, Dawson TL, Jr., Yazdabadi A, Yip L, Perez A, et al. Hair loss in women: medical and cosmetic approaches to increase scalp hair fullness. *The British journal of dermatology*. 2011;165 Suppl 3:12-8.

23. Zhang X, Caulloo S, Zhao Y, Zhang B, Cai Z, Yang J. Female pattern hair loss: clinico-laboratory findings and trichoscopy depending on disease severity. *International journal of trichology*. 2012;4(1):23-8.

24. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. *International journal of trichology*. 2009;1(2):123-30.

25. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):1040-8.

26. Ramos LD, Santili MCN, Bezerra FC, Ruiz MdFMA, Petri V, Patriarca MT. Dermoscopic findings in female androgenetic alopecia. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87:691-4.
27. Blume-Peytavi U, Kunte C, Krisp A, Garcia Bartels N, Ellwanger U, Hoffmann R. Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2007;5(5):391-5.
28. Messenger AG, Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. *The British journal of dermatology*. 2006;155(5):926-30.
29. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010;56(1):24-38.
30. Magro CM, Rossi A, Poe J, Manhas-Bhutani S, Sadick N. The role of inflammation and immunity in the pathogenesis of androgenetic alopecia. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(12):1404-11.
31. Ekmekci TR, Sakiz D, Koslu A. Occipital involvement in female pattern hair loss: histopathological evidences. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(3):299-301.
32. Galliker NA, Trueb RM. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *International journal of trichology*. 2012;4(1):19-22.
33. Kowalska-Oledzka E, Slowinska M, Rakowska A. Sensitivity and specificity of the trichoscopy. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2012;78(5):636-7.
34. Azam MH, Morsi HM. Comparative study between 2% minoxidil topical spray vs. intradermal injection (mesotherapy) for treatment of androgenetic alopecia in female patients: a controlled, 4-month randomized Trial. *Egypt Dermatol Online J*. 2010;6(2):5.
35. Riedel-Baima B, Riedel A. Use of the TrichoScan to assess female pattern hair loss. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2009;35(4):651-5.
36. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, et al. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastuctural evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(6):686-93.
37. Emer JJ, Stevenson ML, Markowitz O. Novel treatment of female-pattern androgenetic alopecia with injected bimatoprost 0.03% solution. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(7):795-8.
38. Kashani MN, Sadr B, Nilforoushzadeh MA, Arasteh M, Babakoohi S, Firooz A. Treatment of acute cutaneous leishmaniasis with intralesional injection of meglumine antimoniate: comparison of conventional technique with mesotherapy gun. *International journal of dermatology*. 2010;49(9):1034-7.

39. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Forzenigo L, Beck-Peccoz P, Salvi M. Treatment of pretibial myxedema with dexamethazone injected subcutaneously by mesotherapy needles. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(5):626-32.
40. Lee JH, Park JG, Lim SH, Kim JY, Ahn KY, Kim MY, et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2006;32(5):626-31.
41. Duque-Estrada B, Vincenzi C, Misciali C, Tosti A. Alopecia secondary to mesotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(4):707-9.
42. Kadry R, Hamadah I, Al-Issa A, Field L, Alrabiah F. Multifocal scalp abscess with subcutaneous fat necrosis and scarring alopecia as a complication of scalp mesotherapy. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2008;7(1):72-3.
43. Piquero J, Casals VP, Higuera EL, Yakrus M, Sikes D, de Waard JH. Iatrogenic *Mycobacterium simiae* skin infection in an immunocompetent patient. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(5):969-70.
44. Culton DA, Lachiewicz AM, Miller BA, Miller MB, Mackuen C, Groben P, et al. Nontuberculous mycobacterial infection after fractionated CO(2) laser resurfacing. *Emerging infectious diseases*. 2013;19(3):365-70.
45. Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE, Caglia M. Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2010;3(5):32-5.

Table 1. Baseline demographic data

| Variables | Placebo group (n = 27) | Minoxidil group (n = 27) |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Age (years) | | |
| Mean | 43.4±2.5 | 44.5±2.1 |
| Standard deviation | 12.8 | 10.9 |
| Marital status (n /%) | | |
| Married | 12/44.5 | 16/59.3 |
| Single | 11/40.7 | 7/25.9 |
| Separated | 2/7.4 | 3/11.1 |
| Widow | 2/7.4 | 1/3.7 |
| Fitzpatrick skin phototype scale (n/%) | | |
| I | 1/3.7 | 0/0 |
| II | 7/25.9 | 8/29.6 |
| III | 12/44.5 | 16/59.3 |
| IV | 5/18.5 | 3/11.1 |
| V | 2/7.4 | 0/0 |
| Ludwig classification | | |
| I | 17/62.9 | 18/88.7 |
| II | 7/25.9 | 6/22.2 |
| III | 3 | 3 |

Table 2. Baseline clinical features

| Variables | Placebo group (n = 27) | Minoxidil group (n = 27) |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Age at the beginning of symptoms (years) | | |
| Mean | 32.3±2.7 | 30.5±1.8 |
| Standard deviation | 14.2 | 9.6 |
| Family history (n /%) ^a | | |
| Father ^b | 17/62.9 | 14/51.9 |
| Mother | 6/22.2 | 11/40.7 |
| Siblings ^{c,d} | 6/22.2 | 15/55.6 |
| Vitamin D levels | | |
| Mean | 27.6±1.7 | 26.8±2.1 |
| Median | 26.8 | 25.2 |
| Standard deviation | 8.7 | 11 |
| Dermatoscopic findings (n/%) ^a | | |
| Peripilar signs | 16/59.3 | 18/66.7 |
| Yellow dots | 13/48.2 | 15/5.6 |
| Honeycomb-like pigmentation | 16/59.3 | 12/44.5 |

^a Patients can have more than one finding in these variables. ^b P < 0.012. ^c P < 0.09.

^d P < 0.009 more significant in the MG vs. PG between siblings, P < 0.012 more significant between father vs. mother, with no difference among the groups.

Table 3. Difference-in-differences estimator for the evaluation of treatment efficacy

| Variables | Efficacy of medication | 95% confidence interval | |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | | Lower limit | Upper limit |
| Fronto-parietal T:V ratio | +1.87 | +0.52 | +3.21 |
| Hair density | +60.53 | -1.27 | +122.34 |
| Total number of hairs | +36.56 | -3.16 | +76.30 |
| Percentage of anagen hairs | +8.07 | +0.06 | +16.07 |
| Percentage of telogen hairs | -7.54 | -14.89 | -0.20 |
| Percentage of dystrophic hairs | +0.06 | -6.38 | +6.51 |

Table 4. Summary measures of hair density according to groups, and total hair density

| Variables | Hair density | | | | |
|------------------|----------------------|--------|------|---------|---------|
| | Mean | Median | SD | Minimum | Maximum |
| Placebo group | | | | | |
| Before | 214.5 (± 16.5) | 176.8 | 80.8 | 113.0 | 375.4 |
| After | 196.9 (± 14.0) | 186.8 | 68.4 | 72.9 | 395.9 |
| Minoxidil group | | | | | |
| Before | 224.0 (± 14.8) | 219.8 | 75.2 | 97.9 | 398.5 |
| After | 267.0 (± 16.7) | 256.2 | 85.2 | 147.7 | 557.8 |
| Total | | | | | |
| Before | 219.4 (± 10.9) | 201.9 | 77.3 | 97.9 | 389.5 |
| After | 233.4 (± 12.0) | 227.7 | 84.3 | 72.9 | 557.8 |

SD, standard deviation.

Table 5. Distribution of the report of adverse effects according to groups (n = 54)

| Groups | Headache | | Burning | | Itching | |
|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| | Yes | No | Yes | No | Yes | No |
| Placebo group | 1 (33.33) | 26 (50.98) | 3 (50.00) | 24 (50.00) | 2 (33.33) | 25 (52.08) |
| Minoxidil group | 2 (66.67) | 25 (49.02) | 3 (50.00) | 24 (50.00) | 4 (66.67) | 23 (47.92) |
| Total | 3 (100.00) | 51 (100.00) | 6 (100.00) | 48 (100.00) | 6 (100.00) | 48 (100.00) |

Figure legends

Fig 1. Flowchart of research protocol. BP, blood pressure; HR, heart rate; WCF, written consent form.

Fig 2. Density of fronto-parietal T:V ratios, according to groups.

Fig 3. Density of the percentage of anagen (a) and telogen (b) hairs.

Fig 4. Density of the patients in terms of change in hair volume (a) and in hair loss (b) after treatment, according to groups.

Fig 5. Evolution of means for systolic (a) and diastolic (b) blood pressure and heart rate (c), according to groups and time of medication.