

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FLÁVIA MACHADO ALVES BASILIO SILVA

MICROINFUSÃO DE MINOXIDIL COM DISPOSITIVO DE TATUAGEM PARA
TRATAMENTO ADJUVANTE DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ANÁLISE
CLÍNICA, DERMATOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA DO COURO CABELUDO
ATRAVÉS DE ESTUDO CONTROLADO COM SORO FISIOLÓGICO

CURITIBA

2023

FLÁVIA MACHADO ALVES BASILIO SILVA

MICROINFUSÃO DE MINOXIDIL COM DISPOSITIVO DE TATUAGEM PARA
TRATAMENTO ADJUVANTE DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ANÁLISE
CLÍNICA, DERMATOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA DO COURO CABELUDO
ATRAVÉS DE ESTUDO CONTROLADO COM SORO FISIOLÓGICO

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção
do grau de Doutora em Medicina Interna, no Curso de
Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal do
Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Betina Werner

CURITIBA
2023

S586 Silva, Flávia Machado Alves Basilio

Microinfusão de minoxidil com dispositivo de tatuagem para tratamento adjuvante da alopecia de padrão feminino: análise clínica, dermatoscópica e histopatológica do couro cabeludo através de estudo controlado com soro fisiológico. [recurso eletrônico] / Flávia Machado Alves Basilio Silva. – Curitiba, 2023.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Betina Werner

1. Alopecia. 2. Agulhamento seco. 3. Minoxidil.

I. Werner, Betina. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **FLÁVIA MACHADO ALVES BASILIO SILVA** intitulada: "**MICROINFUSÃO DE MINOXIDIL COM DISPOSITIVO DE TATUAGEM PARA TRATAMENTO ADJUVANTE DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO: ANÁLISE CLÍNICA, DERMATOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA DO COURO CABELUDO ATRAVÉS DE ESTUDO CONTROLADO COM SORO FISIOLÓGICO**", sob orientação da Profa. Dra. BETINA WERNER, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 28 de Novembro de 2023.

Assinatura Eletrônica

11/12/2023 15:09:24.0

BETINA WERNER

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

29/11/2023 14:15:28.0

KATIA SHEYLLA MALTA PURIM

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

Assinatura Eletrônica

29/11/2023 14:47:35.0

CAROLINA DE SOUZA MÜLLER

Avaliador Externo (DPTO REUMATOLOGIA - CHC - UFPR)

Assinatura Eletrônica

30/11/2023 19:31:56.0

ISABELLA IBRAHIM DOCHE SOARES

Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

23/01/2024 13:58:17.0

ADRIANE REICHERT FARIA

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO
PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 330754

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp>
e insira o código 330754

Aos meus pais Fernando e Janice, por todo o amor, exemplo e dedicação durante
minha formação.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Betina Werner, pelo acolhimento e orientação, por seu exemplo de dedicação e entusiasmo em contribuir para a ciência, e por ensinar com mestria cada detalhe da dermatopatologia.

À Prof. Dra. Fabiane Mulinari Brenner, pela oportunidade única de aprendizado, pelo exemplo admirável de dedicação à dermatologia, e todo o incentivo e apoio durante a pesquisa.

À Dra. Paola Passos, por toda sua participação na pesquisa, e contribuição em cada passo.

À Dra. Karoline Pacheco e Dra Harielle Asega, pelo auxílio nas principais etapas do projeto de pesquisa.

Aos residentes do Serviço de Dermatologia do HC/UFPR, pelo incentivo diário e apoio ao desenvolvimento desta pesquisa.

Ao meu marido Ademar, por todo o apoio imprescindível para a realização deste trabalho, e aos meus filhos Felipe e Luísa, por serem minha inspiração diária.

RESUMO

A alopecia de padrão feminino (APF) caracteriza-se como alopecia difusa não cicatricial, com miniaturização progressiva de folículos pilosos. Sua prevalência aumenta com a idade e apresenta resposta inconstante ao tratamento. A microinfusão no couro cabeludo consiste em um procedimento de microagulhamento superficial, no qual agulhas descartáveis ligadas a um dispositivo de tatuagem são embebidas em medicamento para infusão superficial na derme. Existem poucos dados sobre esta técnica no tratamento da APF. Além disso, faltam dados sobre o efeito dos medicamentos administrados na derme. Neste estudo, o procedimento de microinfusão no couro cabeludo foi comparado em dois grupos de pacientes utilizando Minoxidil 0,5% e soro fisiológico como controle, para avaliar a segurança, a eficácia na melhora da cobertura do couro cabeludo e a contribuição da entrega dérmica do Minoxidil no resultado do procedimento. Foram incluídas no estudo 24 pacientes, entre as quais 20 completaram o protocolo. 90% das pacientes se mostraram satisfeitas ao final do protocolo, divergindo da análise objetiva, em que foi observada melhora da cobertura do couro cabeludo em 60% das pacientes no grupo controle e 36,6% no grupo com Minoxidil. Houve maior correlação positiva da dermatoscopia frontal com a melhora clínica. Na análise histopatológica, no grupo tratamento com Minoxidil, houve redução significativa de folículos terminais ($p=0,032$) após procedimento, com tendência à redução na relação anágeno/telógeno. Houve queda da pressão arterial, significativa para a pressão arterial diastólica no grupo com Minoxidil, evidenciando a entrega dérmica da medicação. A ação isolada do microagulhamento também é capaz de estimular o ciclo capilar, como foi observado no grupo controle. Outros estudos são necessários para estabelecer qual o protocolo ideal, especialmente frequência das sessões e concentração das medicações.

Palavras-chave: alopecia de padrão feminino; alopecia androgenética; microagulhamento; microinfusão de medicamentos na pele, Minoxidil.

ABSTRACT

Female pattern hair loss (FPHL) is characterized as a diffuse non-scarring alopecia, with progressive miniaturization of hair follicles. Its prevalence increases with age and responds inconsistently to treatment. Scalp microinfusion consists of a superficial microneedling procedure, in which disposable needles linked to a tattoo device are soaked in medication and infused superficially into the dermis. There is little data on this technique in the treatment of FPHL. Furthermore, there is a lack of data on the effect of medications delivered to the dermis. The proposed research intends to evaluate the safety, efficacy of the procedure in improving scalp coverage and the contribution of dermal delivery of Minoxidil to the result of the procedure. Two groups of patients were compared, using Minoxidil versus saline solution as control. 24 patients were included in the study, of which 20 completed the protocol. 90% of patients were satisfied at the end of the protocol, differing from the objective analysis, in which an improvement in scalp coverage was observed in 60% of patients in the control group and 36.6% in the Minoxidil group. There was greater positive correlation of frontal dermoscopy with clinical improvement. In the histopathological analysis, in the Minoxidil treatment group, there was a significant reduction in terminal follicles ($p=0.032$) after the procedure, with a tendency of reduction in the anagen/telogen ratio. There was a drop in blood pressure, significant for diastolic blood pressure in the Minoxidil group, demonstrating the dermal delivery of the medication. The isolated action of microneedling can also stimulate the hair cycle, as observed in the control group. Other studies are needed to establish the ideal protocol, especially frequency of sessions and concentration of medications.

Keywords: androgenetic alopecia; female pattern hair loss; microneedling; drug delivery; Minoxidil.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS TRICOSCÓPICOS PARA DIAGNÓSTICO DE APF, DESCRITOS POR RAKOWSKA, A, EM 2009	35
QUADRO 2	DISTRIBUIÇÃO DO TOTAL DE CASOS, DISTRIBUIÇÃO RANDÔMICA NOS GRUPOS, PERDAS AO LONGO DO PERÍODO DE ESTUDO ATÉ A AMOSTRA FINAL	51
QUADRO 3	CÁLCULOS PARA ESTIMATIVA DA ENTREGA DÉRMICA DO MINOXIDIL, NESTE PROTOCOLO	108

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS COMORBIDADES EM CADA GRUPO, EM NÚMERO DE PACIENTES	97
GRÁFICO 2	DISCREPÂNCIA ENTRE A AVALIAÇÃO OBJETIVA DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS E O GRAU DE SATISFAÇÃO SUBJETIVO DA PACIENTE	98
GRÁFICO 3	CRITÉRIOS POSITIVOS DE EVIDÊNCIA DE MELHORA DA COBERTURA DO COURO CABELUDO EM CADA GRUPO E NO GRUPO TOTAL (1+ 2).....	101
GRÁFICO 4	EVIDÊNCIA DE PIORA DA COBERTURA DO COURO CABELUDO APÓS MICROINFUSÃO COM SORO FISIOLÓGICO OU MINOXIDIL POR DIVERSOS CRITÉRIOS, EM PERCENTUAL DE CASOS	102
GRÁFICO 5	ELEVAÇÃO SIGNIFICATIVA DA PAS APÓS A TERCEIRA SESSÃO DO PROCEDIMENTO NO GRUPO 1, E REDUÇÃO NO GRUPO 2	104
GRÁFICO 6	ELEVAÇÃO SIGNIFICATIVA DA PAD APÓS A TERCEIRA SESSÃO DO PROCEDIMENTO NO GRUPO 1, E REDUÇÃO SIGNIFICATIVA NO GRUPO 2	104
GRÁFICO 7	COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS GRUPOS EM RELAÇÃO À VARIAÇÃO DOS FOLÍCULOS TERMINAIS.....	106
GRÁFICO 8	COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS GRUPOS EM RELAÇÃO À VARIAÇÃO DA RELAÇÃO T/V	107

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	CLASSIFICAÇÃO DE LUDWIG.	29
FIGURA 2	CLASSIFICAÇÃO DE OLSEN	30
FIGURA 3	ESCALA DE SINCLAIR PARA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE APF	30
FIGURA 4	ESCALA DE DE LACHARIÉRRE PARA AVALIAÇÃO DA DENSIDADE FOTOGRAFICA MACROSCÓPICA.....	33
FIGURA 5	CORRELAÇÃO ENTRE ESCALA DE CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E TRICOSCÓPICA DESCRITA EM 2019, COM 5 ESTÁGIOS	35
FIGURA 6	AVALIAÇÃO ESQUEMÁTICA DO REPARTIDO	36
FIGURA 7	ESCALA DE ALOPECIA PARA AVALIAÇÃO DOS CASOS INCLUÍDOS	52
FIGURA 8	ESCALA BORG CR-10 UTILIZADA PARA AVALIAÇÃO DA DOR REFERIDA PELO PACIENTE	54
FIGURA 9	CARTUCHO DE AGULHAS 27-MAGNUM	55
FIGURA 10	EQUIPAMENTO PARA TATUAGEM CHEYENNE	56
FIGURA 11	PEÇA DE MÃO ONDE SERÁ ACOPLADO CARTUCHO DE AGULHAS, PROTEGIDA POR LUVA DESCARTÁVEL, IMEDIATAMENTE ANTES DO PROCEDIMENTO SER REALIZADO.....	56
FIGURA 12	PROCEDIMENTO DE MICROINFUSÃO NO COURO CABELUDO COM DISPOSITIVO DE TATUAGEM, E ENDPOINT COM ORVALHO SANGRANTE LEVE.....	57
FIGURA 13	VISÕES GLOBAIS AVALIADAS EM CADA ESTÁGIO DO TRATAMENTO	58
FIGURA 14	FOTOS CLÍNICAS EM POSIÇÃO F3	60
FIGURA 15	PADRONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO TRICOSCÓPICA.....	61
FIGURA 16	IMAGENS TRICOSCÓPICAS DE UMA MESMA PACIENTE, DO GRUPO MMP COM SORO FISIOLÓGICO 0,9%, DURANTE OS 180 DIAS DE ACOMPANHAMENTO	62
FIGURA 17	IMAGENS DERMATOSCÓPICAS DE D0 E D90	63
FIGURA 18	COMPARAÇÃO DE DUAS IMAGENS DERMATOSCÓPICAS EM FORMULÁRIO GOOGLE, SEM IDENTIFICAÇÃO, ONDE OS AVALIADORES ESCOLHERAM QUAL A MELHOR FOTO EM RELAÇÃO	

	À DENSIDADE E DIÂMETRO DOS FIOS, DE ACORDO COM MÉTODO DE SINCLAIR.....	63
FIGURA 19	CORTES HISTOLÓGICOS DE UMA AMOSTRA	64
FIGURA 20	CORTE HISTOLÓGICO CORADO POR HE, EM MAGNIFICAÇÃO DE 10 X, AO NÍVEL DA DERME PROFUNDA PERMITINDO AVALIAÇÃO DAS UNIDADES FOLICULARES, DOS FOLÍCULOS TERMINAIS E VELO, ALÉM DA CLASSIFICAÇÃO EM ANÁGENO OU NÃO (HE 10X)	65
FIGURA 21	UNIDADE FOLICULAR CONTENDO 2 FOLÍCULOS TERMINAIS E UM FOLÍCULO VELO. À DIREITA UM FOLÍCULO ANÁGENO E A ESQUERDA UM FOLÍCULO TELÓGENO	66
FIGURA 22	A. RÉGUA MILIMETRADA PARA USO NAS MEDIÇÕES. B. PRESENÇA DE GLÂNDULA ÉCRINA DILATADA.....	67
FIGURA 23	A. MEDIDA TRANSVERSAL DO MÚSCULO ERETOR DO PELO MAIS PROEMINENTE. B. MEDIDA TRANSVERSAL DA GLÂNDULA SEBÁCEA MAIS PROEMINENTE	67
FIGURA 24	MELHORA NA COBERTURA DO COURO CABELUDO APÓS 3 SESSÕES DE MICROINFUSÃO COM SORO FISIOLÓGICO.....	99
FIGURA 25	MELHORA NA COBERTURA DO COURO CABELUDO APÓS 3 SESSÕES DE MICROINFUSÃO COM MINOXIDIL 0,5%	99
FIGURA 26	ANÁLISE DERMATOSCÓPICA MOSTRANDO A MELHORA DO DIÂMETRO E DENSIDADE DOS FIOS NO COURO CABELUDO EM D90	101

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CASOS NO GRUPO CONTROLE	69
TABELA 2	MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO NO GRUPO CONTROLE.....	69
TABELA 3	DISTRIBUIÇÃO DOS FOTOTIPOS NOS CASOS DO GRUPO CONTROLE	69
TABELA 4	CLASSIFICAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS CICLOS MENSTRUAIS NOS CASOS DO GRUPO CONTROLE.....	70
TABELA 5	IDADE DOS CASOS NO GRUPO CONTROLE	70
TABELA 6	CASOS DO GRUPO CONTROLE CLASSIFICADOS SEGUNDO A ESCALA DE SINCLAIR	70
TABELA 7	USO DE MINOXIDIL TÓPICO NO GRUPO CONTROLE.....	70
TABELA 8	USO DE MINOXIDIL ORAL NO GRUPO CONTROLE.....	71
TABELA 9	USO DE ANTIANDRÓGENOS NO GRUPO CONTROLE.....	71
TABELA 10	DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60) ..	72
TABELA 11	COMPARAÇÃO DE DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60), PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO	72
TABELA 12	COMPARAÇÃO DE DADOS DA ANÁLISE DA ESCALA DE DOR NOS MOMENTOS D0, D30 E D60.....	73
TABELA 13	SATISFAÇÃO DAS PACIENTES APÓS A TERCEIRA SESSÃO ...	73
TABELA 14	AVALIAÇÃO GLOBAL DA MELHORA CLÍNICA ATRAVÉS DE IMAGENS MACROSCÓPICAS.....	74
TABELA 15	AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA LINHA DE IMPLANTAÇÃO FRONTAL	74
TABELA 16	AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL	74
TABELA 17	ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO CONTROLE	75

TABELA 18	ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO FRONTAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO CONTROLE	75
TABELA 19	DADOS HISTOLÓGICOS	76
TABELA 20	HISTOLOGIA X CLÍNICA.....	76
TABELA 21	CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CASOS NO GRUPO MINOXIDIL	77
TABELA 22	MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO NO GRUPO MINOXIDIL.	78
Tabela 23	DISTRIBUIÇÃO DOS FOTOTIPOS NOS CASOS DO GRUPO MINOXIDIL.....	78
TABELA 24	CLASSIFICAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS CICLOS MENSTRUAIS NOS CASOS DO GRUPO MINOXIDIL	78
TABELA 25	IDADE DOS CASOS NO GRUPO MINOXIDIL.....	79
TABELA 26	CASOS DO GRUPO MINOXIDIL CLASSIFICADOS SEGUNDO A ESCALA DE SINCLAIR	79
Tabela 27	USO DE MINOXIDIL TÓPICO NO GRUPO MINOXIDIL	79
TABELA 28	USO DE MINOXIDIL ORAL NO GRUPO MINOXIDIL	79
TABELA 29	USO DE ANTIANDRÓGENOS NO GRUPO MINOXIDIL	80
TABELA 30	DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60), PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO	80
TABELA 31	COMPARAÇÃO DE DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60), PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO.....	81
TABELA 32	COMPARAÇÃO DE DADOS DA ANÁLISE DA ESCALA DE DOR NOS MOMENTOS D0, D30 E D60.....	81
TABELA 33	SATISFAÇÃO DAS PACIENTES APÓS A TERCEIRA SESSÃO ...	82
TABELA 34	AVALIAÇÃO GLOBAL DA MELHORA CLÍNICA ATRAVÉS DE IMAGENS MACROSCÓPICAS.....	82
TABELA 35	AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO FRONTAL	83
TABELA 36	AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL	83
TABELA 37	ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS A 5CM DA LINHA DE	

	IMPLANTAÇÃO FRONTAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO 2.....	83
TABELA 38	ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA LINHA DE IMPLANTAÇÃO FRONTAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO 2.....	84
TABELA 39	DADOS HISTOLÓGICOS	84
TABELA 40	HISTOLOGIA X CLÍNICA.....	85
TABELA 41	MÉDIA DE IDADE NOS GRUPOS	85
TABELA 42	DISTRIBUIÇÃO DO GRAU DE ALOPECIA DOS CASOS NOS DOIS GRUPOS, SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE SINCLAIR.....	86
TABELA 43	DISTRIBUIÇÃO DOS FOTOTIPOS NOS GRUPOS 1 E 2	86
TABELA 44	CLASSIFICAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS CICLOS MENSTRUAIS.....	87
TABELA 45	COMPARAÇÃO DO USO DE MINOXIDIL TÓPICO NOS GRUPOS	87
TABELA 46	COMPARAÇÃO DO USO DE MINOXIDIL ORAL NOS GRUPOS ..	87
TABELA 47	COMPARAÇÃO DO USO DE ANTIANDRÓGENOS NOS GRUPOS	88
TABELA 48	PAS E PAD - COMPARATIVO DOS 3 MOMENTOS (D0, D30 E D60)	88
TABELA 49	COMPARAÇÃO DE DADOS DA ANÁLISE DA ESCALA DE DOR NOS MOMENTOS D0, D30 E D60 ENTRE OS GRUPOS 1 E 2	89
TABELA 50	COMPARAÇÃO DA SATISFAÇÃO DAS PACIENTES ENTRE OS GRUPOS APÓS A TERCEIRA SESSÃO	89
TABELA 51	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS - AVALIAÇÃO GLOBAL DA MELHORA CLÍNICA ATRAVÉS DE IMAGENS MACROSCÓPICAS	90
TABELA 52	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS - AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO FRONTAL	90
TABELA 53	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS - AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL	90
TABELA 54	COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS GRUPOS PARA O EFEITO (VALOR PÓS - VALOR PRÉ): VARIÁVEIS DA HISTOLOGIA.....	91
TABELA 55	UNIDADES FOLICULARES.....	91
TABELA 56	FOLÍCULOS TERMINAIS	91
TABELA 57	FOLÍCULOS VELOS.....	92
TABELA 58	RELAÇÃO TERMINAL/VELO (T/V)	92

TABELA 59	FOLÍCULOS TOTAIS.....	92
TABELA 60	FOLÍCULOS ANÁGENOS	92
TABELA 61	FOLÍCULOS TELÓGENOS	93
TABELA 62	RELAÇÃO A/T	93
TABELA 63	GLÂNDULA ÉCRINA (GE) DILATADA	93
TABELA 64	TAMANHO DA GLÂNDULA SEBÁCEA.....	93
TABELA 65	TAMANHO DO MÚSCULO PILOERETOR.....	94
TABELA 66	NÚMERO DE FOLÍCULOS POR UNIDADE FOLICULAR (UF)	94
TABELA 67	DADOS DE VARIAÇÃO DE FOLÍCULOS TERMINAIS EM PACIENTES DO GRUPO CONTROLE, EM ANÁLISE COMBINADA COM A MELHORA CLÍNICA	106

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-FU	5-fluorouracil
A/T	Anágeno/Telógeno
AAG	Alopecia Androgenética
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APF	Alopecia de Padrão Feminino
BMP4	Proteína morfogenética óssea 4
CHC	Complexo Hospital de Clínicas
CHTD	Espessura do cabelo acumulada
COVID	Doença do coronavírus
DHT	Di-hidrotestosterona
DP	Desvio padrão
EP	Eretor do pelo
ET	Eflúvio Telógeno
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GE	Glândula écrina
HE	Hematoxilina e Eosina
IPCA	Indução percutânea de colágeno com agulhas
LASER	<i>Light amplification by stimulated emission of radiation</i>
Min	Mínimo
Máx	Máximo
MMP	Microinfusão de medicamentos na pele
Mm	Milímetros
ML	Mililitros
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SLR	<i>Single lens reflex</i>
STAT3	Proteínas transdutoras de sinais e ativadoras de transcrição
T/V	Terminal/Velo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UF	Unidades foliculares

UFPR	Universidade Federal do Paraná
VE	Ventrículo esquerdo
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
WNT	Via Wntless-Int

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 OBJETIVOS	22
1.1.1 Objetivo Primário	22
1.1.2 Objetivo Secundário	22
2. REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 CICLO BIOLÓGICO E A QUEDA DE CABELO	23
2.2 ABORDAGEM DO PACIENTE COM ALOPECIA	23
2.2.1 Biópsia	24
2.2.2 Dermatoscopia	26
2.3 ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO	27
2.3.1 Etiopatogênese e clínica	27
2.3.2 Avaliação Global do Couro Cabeludo por Imagens	31
2.3.3 Dermatoscopia na APF	33
2.3.4 Biópsia na APF	36
2.4 TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO	37
2.4.1 Minoxidil.....	37
2.4.2 Mesoterapia	41
2.4.3 Microagulhamento	42
2.4.4 Entrega Dérmica De Ativos (<i>Drug Delivery</i>)	45
2.4.5 Microinfusão de Medicamentos com Dispositivo de Tatuagem	46
3. METODOLOGIA	50
3.1 AMOSTRA	50
3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA	52
3.2.1 História Clínica	52
3.2.2 Pressão Arterial (PA).....	53
3.2.3 Escala de Dor	53
3.2.4 Satisfação	54
3.3 INTERVENÇÕES: PROCEDIMENTOS REALIZADOS.....	54
3.3.1 Microinfusão de Medicamentos com Dispositivo de Tatuagem	55
3.4 AVALIAÇÃO GLOBAL DO COURO CABELUDO POR IMAGENS.....	57
3.5 VIDEODERMATOSCOPIA.....	61

3.6 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	64
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	67
4. RESULTADOS	68
4.1 RESULTADOS DO GRUPO CONTROLE (MICROINFUSÃO COM SORO FISIOLÓGICO)	68
4.1.1 Dados clínicos	68
4.1.2 Pressão Arterial	71
4.1.3 Dor	73
4.1.4 Satisfação	73
4.1.5 Avaliação do Couro Cabeludo por Imagens	73
4.1.6 Avaliação Dermatoscópica	74
4.1.7 Análise Histológica	75
4.2 RESULTADOS DO GRUPO MICROINFUSÃO DE MINOXIDIL 0,5%	77
4.2.1 Dados Clínicos	77
4.2.2 Pressão Arterial	80
4.2.3 Dor	81
4.2.4 Satisfação	82
4.2.5 Avaliação do Couro Cabeludo por Imagens	82
4.2.6 Avaliação Dermatoscópica	82
4.2.7 Análise Histológica	84
4.3 RESULTADOS DA COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS	85
4.3.1 Dados Clínicos	85
4.3.2 Pressão Arterial	88
4.3.3 Dor	88
4.3.4 Satisfação	89
4.3.5 Avaliação do Couro Cabeludo por Imagens	89
4.3.6 Avaliação Dermatoscópica	90
4.3.7 Análise Histológica	91
4.3.8 Efeitos Adversos	94
5. DISCUSSÃO	95
5.1 DADOS GERAIS	97
5.2 SATISFAÇÃO DAS PACIENTES	98
5.3 AVALIAÇÃO DA COBERTURA DO COURO CABELUDO	98
5.4 AVALIAÇÃO DERMATOSCÓPICA	100

5.5 PRESSÃO ARTERIAL.....	103
5.6 DOR.....	105
5.7 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA.....	105
5.8 ENTREGA DÉRMICA ESTIMADA DE MINOXIDIL.....	107
5.9 EFEITOS ADVERSOS	109
6. CONCLUSÕES	110
REFERÊNCIAS.....	111
ANEXO 1.....	118
ANEXO 2.....	123
ANEXO 3.....	127

1. INTRODUÇÃO

Para as mulheres, cabelos densos e saudáveis implicam sentimentos de auto-estima, autoconfiança, refletindo capacidade de mudança, segurança e interação social.

A descrição do padrão clínico clássico da alopecia androgenética que acomete principalmente os homens é conhecido desde a Antiguidade.

O processo de alopecia difusa (que acomete preferencialmente mulheres) causa confusão em sua nomenclatura até os dias de hoje. Considerando as diferenças em relação à alopecia androgenética (AAG) masculina, o termo alopecia androgenética feminina tem sido preterido por alopecia de padrão feminino (APF).

Apesar de as alterações foliculares que levam à alopecia e os achados histopatológicos serem semelhantes entre os sexos, a apresentação clínica e a resposta à terapia antiandrogênica são diferentes (SAWAYA; PRICE, 1997). A fisiopatologia da alopecia de padrão feminino (APF) ainda não é completamente elucidada. A participação dos androgênios no desenvolvimento da APF ainda não foi completamente esclarecida, e há evidências de elementos genéticos, hormonais e, possivelmente, ambientais envolvidos.

A APF caracteriza-se como alopecia difusa não cicatricial, que evolui a partir da progressiva miniaturização de folículos pilosos e posterior diminuição do número de fios, principalmente nas regiões central, frontal e parietal do couro cabeludo. Sua prevalência aumenta com a idade e apresenta resposta inconstante ao tratamento (MÜLLER RAMOS et al., 2023). A cronicidade da doença e sua refratariedade terapêutica têm um importante impacto negativo na qualidade de vida da mulher.

Quanto ao tratamento, o minoxidil tópico tem grau de recomendação A, segundo o “Guideline para diagnóstico e tratamento de alopecia de padrão masculino e feminino” (KANTI et al., 2018). A maioria dos estudos mostra que o minoxidil estatisticamente aumenta o número de folículos não-velos, com diversos mecanismos de ação envolvidos (GUPTA et al., 2023). O tratamento deve ser mantido a longo prazo, e em muitos casos a resposta clínica é limitada.

O microagulhamento ou indução percutânea com microagulhas é uma técnica minimamente invasiva que utiliza agulhas finas para punctura do estrato córneo, enquanto o dispositivo é deslizado sobre a pele. Quando realizado no couro cabeludo,

tem demonstrado bons resultados em tratamento de alopecia androgenética e APF, particularmente quando utilizado com minoxidil associado (CONTIN, 2016) (RAGI et al., 2023). O mecanismo proposto para o crescimento de novos fios é a liberação de fatores de crescimento e ativação de mecanismos de regeneração, além de ativação de células tronco na papila dérmica e superexpressão de genes relacionados ao crescimento dos cabelos (FERTIG et al., 2018).

A inoculação de ativos na pele com auxílio de microagulhas tem como fundamento básico a infiltração de microdoses de um determinado ativo no plano intradérmico da região a ser tratada (intradermoterapia). Recentemente, alguns relatos apontaram para a eficácia da intradermoterapia ou mesoterapia utilizando ativos tais como minoxidil e dutasterida (RAGI et al., 2023). Entretanto, não existem ainda protocolos nacionais ou internacionais que padronizem o uso dessa técnica para tratamento de alopecia.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Primário

Comparar os resultados de microinfusão utilizando dispositivo de tatuagem com e sem minoxidil em pacientes com alopecia de padrão feminino, com resposta limitada ao tratamento vigente há mais de 12 meses.

1.1.2 Objetivo Secundário

Avaliar a segurança e a eficácia do procedimento de microinfusão utilizando dispositivo de tatuagem em pacientes com alopecia de padrão feminino, através de dados clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos, pré e pós tratamento.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CICLO BIOLÓGICO E A QUEDA DE CABELO

O ciclo biológico do cabelo é dividido em 3 fases: de crescimento ou fase anágena, involução ou fase catágena e repouso ou fase telógena, culminando com sua queda e substituição por novo fio anágeno.

A fase anágena tem duração de dois a sete anos e é o período em que a matriz se mantém em atividade mitótica, produzindo continuamente o cabelo e a bainha radicular interna. Quando a matriz para de se proliferar, inicia-se a fase catágena, com duração de aproximadamente duas a três semanas. Nessa fase, o bulbo solta a papila dérmica e se desloca no sentido da superfície da pele, e a extremidade proximal da haste assume forma ovalada, chamada clava.

Na fase telógena, a bainha radicular interna desaparece, e a bainha radicular externa fica restrita ao saco epitelial, envolvendo a clava. Após dois a quatro meses, o cabelo é eliminado. A fase de expulsão do telógeno recebe o nome de teloptose ou exógeno. No final da fase telógena as células tronco começam a proliferar, e se deslocam em direção à papila dérmica. Um novo pelo anágeno começa a surgir. As células tronco envolvem a papila na sua parte superior e começam a se proliferar, fazendo com que o folículo se desloque no sentido da hipoderme. A matriz começa a ser formada, e após se desenvolver completamente, forma a bainha radicular interna.

A regeneração do pelo depende de dois fatores: células tronco primárias (stem cells), localizadas junto à zona saliente, bulge, que corresponde à área de contato entre a bainha radicular externa e músculo piloerector, logo abaixo da glândula sebácea; e o bulbo anágeno, composto por epitélio folicular e papila dérmica. Esta relação entre ectoderme e mesoderme regula o tamanho do folículo piloso, diâmetro da haste, cor do pelo e ciclos de crescimento (PEREIRA, 2016).

2.2 ABORDAGEM DO PACIENTE COM ALOPECIA

A alopecia é uma alteração clínica com etiologia diversa, e como tal requer investigação com anamnese detalhada, exame clínico minucioso e muitas vezes exames complementares.

Inúmeras doenças inflamatórias, infecciosas, neoplásicas, hereditárias e metabólicas podem afetar um folículo piloso (PEREIRA, 2016).

O diagnóstico diferencial inclui alopecia cicatricial e alopecia não cicatricial. A APF é classificada como não cicatricial (MUBKI et al., 2014).

A anamnese inclui questionamentos sobre a área acometida do couro cabeludo e de outras áreas pilosas do corpo, duração e evolução da alopecia, mudanças nas características dos cabelos e alterações no couro cabeludo, entre outras particularidades inerentes a cada tipo de alopecia (PEREIRA, 2016).

Entre os exames complementares, destacam-se a biópsia de couro cabeludo e a dermatoscopia (tricoscopia).

2.2.1 Biópsia

A alopecia primária é dividida em cicatricial e não cicatricial. A interpretação histopatológica de biópsias de couro cabeludo de pacientes com alopecia pode representar um desafio para diferenciar estes dois grupos, especialmente na ausência de uma boa história clínica e uma amostra de tecido adequada (STEFANATO, 2010).

O exame anatomopatológico do couro cabeludo é considerado a ferramenta padrão para análise das alopecias cicatriciais, e pode ser útil também para avaliar as alopecias não cicatriciais (MUBKI et al., 2014).

A coloração geralmente utilizada é hematoxilina-eosina, porém outras colorações podem ser usadas de acordo com a indicação clínica.

2.2.1.1 Coleta

Atualmente, o padrão ouro para a realização de biópsia de couro cabeludo é a utilização de *punch* de 4mm de diâmetro. O número de fragmentos coletados varia de acordo com a indicação clínica (STEFANATO, 2010).

A escolha do local para realização deve ser feita cuidadosamente, com preferência por um local onde a doença tenha maior atividade nas alopecias difusas e na periferia das lesões em casos de alopecias cicatriciais. Deve-se evitar áreas completamente sem pelos (PEREIRA, 2016).

A técnica consiste em infiltração com anestésico local (0,1 mL de lidocaína 1%) com epinefrina (1:100.000) no local escolhido do couro cabeludo e esperar por

10 minutos para hemostasia. O fragmento deve seguir a direção do crescimento dos cabelos; o *punch* deve entrar no couro cabeludo de forma paralela aos fios, e alcançar o tecido subcutâneo, onde os bulbos dos folículos anágenos normalmente se encontram. Deve ser realizada a sutura de cada local biopsiado (MUBKI et al., 2014). A conservação do material é feita em formol a 10% ou outro material, se for realizado estudo especial, como microscopia eletrônica ou imunofluorescência (PEREIRA, 2016).

2.2.1.2 Cortes histológicos

Há dois tipos de cortes histológicos possíveis: longitudinal e transversal.

Os cortes transversais permitem estudar um grande número de folículos, enquanto os cortes longitudinais fornecem maior informação de toda a extensão do folículo. Portanto, os cortes transversais podem ser mais adequados para avaliação de alopecia não cicatricial, e tanto os longitudinais quanto os transversais são usados para o estudo das alopecias cicatriciais (MUBKI et al., 2014).

Ainda, os cortes longitudinais (verticais) são adequados para investigação de alterações de interface, infiltrados liquenoides e doenças de subcutâneo. Devido ao corte, apenas porções de poucas unidades foliculares (2 a 3) são visualizadas em uma amostra, pois os folículos são cortados tangencialmente. Um corte longitudinal mostra somente 10% dos folículos, com conseqüente erro de amostragem, já que as alterações patológicas podem estar presentes apenas focalmente, em alguns folículos.

Os cortes transversais (horizontais) permitem detectar doenças foliculares, mesmo focais. Fornecem informação do ciclo folicular, bem como avaliação morfométrica do folículo inteiro, desde o bulbo até o infundíbulo. O objetivo do nível do corte é alcançar o istmo, o que permite a contagem dos folículos e grande número de diagnósticos. Os cortes transversais são superiores aos longitudinais no estudo do diâmetro dos folículos e do ciclo do cabelo, além de permitir visualizar todos os folículos presentes na amostra (STEFANATO, 2010).

Uma biópsia obtida com um *punch* de 4mm tem circunferência de 12,6mm², densidade normal de 12 a 14 unidades foliculares, cerca de 35 folículos terminais e 5 velos. Apenas cortes horizontais permitem avaliar a estrutura folicular em níveis

diferentes e o desempenho das contagens foliculares (MITEVA, 2021) e (PEREIRA, 2016).

O nível bulbar contém os bulbos distribuídos de forma aleatória na gordura. O bulbo é composto pela matriz de queratinócitos, células em rápida proliferação, e a unidade pigmentar do folículo capilar (melanócitos) que circundam a papila dérmica. Nos cortes horizontais, o padrão aleatório é similar a um campo de margaridas. Sinuosidades foliculares/fibrosas são estruturas fibrovasculares residuais que se formam a partir da parte não permanente no início do catágeno e podem ser numerosas na alopecia (biópsias normais do couro cabeludo têm até 2 sinuosidades fibrosas) (MITEVA, 2021).

O nível suprabulbar estende-se aproximadamente da franja de Adamson até a inserção do músculo eretor dos pelos. É esse o nível em que estão localizadas as glândulas sudoríparas (MITEVA, 2021).

O nível do istmo contém os folículos organizados em unidades foliculares e estende-se da inserção da glândula sebácea até a inserção do músculo eretor dos pelos. A parte inferior do istmo contém as células-tronco epiteliais e melanocíticas do folículo em uma pequena bolsa epitelial denominada protuberância (bulge), localizada na inserção do músculo eretor dos pelos (MITEVA, 2021). O conceito atual é o de que os folículos de uma unidade folicular compartilham um músculo eretor dos pelos, o que contribui para manter a integridade folicular, levando os folículos a ficarem unidos na unidade folicular no nível do istmo.

Infundíbulo é o local onde saem 2-3 hastes capilares do couro cabeludo através de um óstio comum que tem a mesma estrutura em camadas, como o epitélio interfolicular (MITEVA, 2021).

2.2.2 Dermatoscopia

É uma técnica não invasiva, bem aceita pelos pacientes, que melhora a qualidade do exame clínico das alopecias e reduz a necessidade de biópsias de couro cabeludo (MITEVA; TOSTI, 2012).

A dermatoscopia é realizada com uma lente de aumento manual (dermatoscópio), que pode ser acoplada a uma câmera digital, possibilitando registros fotográficos e aumento da imagem (zoom), ou com aparelhos chamados

videodermatoscópios, que são sistemas computadorizados em que a imagem é gravada ou projetada por um monitor, com aumentos maiores, até 500 vezes.

Na dermatoscopia do couro cabeludo ou tricoscopia podem ser examinados cinco itens básicos: couro cabeludo, disposição arquitetônica dos cabelos, óstio folicular, haste do cabelo e extremidade da haste. (PEREIRA, 2016).

A dermatoscopia é muito útil para diferenciar alopecias cicatriciais das não cicatriciais, bem como sinais inflamatórios ou áreas de fibrose, ao examinar uma área de alopecia (MITEVA; TOSTI, 2012).

Entre as não cicatriciais, a mais comum é a alopecia androgenética ou alopecia de padrão feminino, que é caracterizada na tricoscopia por uma variabilidade no diâmetro dos fios na região frontal do couro cabeludo. Outros sinais que podem ser vistos são: halo marrom peripilar, relacionado ocasionalmente à presença de infiltrado inflamatório, e pontos amarelos, em casos mais avançados (MITEVA; TOSTI, 2012).

2.3 ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO

2.3.1 Etiopatogênese e clínica

A queixa de queda ou rarefação dos cabelos é frequente na prática dermatológica. Segundo censo realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia em 2006, envolvendo 36.253 pacientes do sexo feminino, a alopecia não cicatricial (sem especificação) figurou entre os dez diagnósticos mais comuns. A faixa etária em que se identifica maior procura por tratamento é entre 25 e 40 anos (RAMOS; MIOT, 2015).

A alopecia de padrão feminino (APF) pode afetar mais de 50% das mulheres ao longo da vida. Um estudo norte-americano, realizado em 2001, que avaliou 1.008 mulheres caucasoides, evidenciou prevalência de 3% na terceira década de vida, com aumento gradual até alcançar 32% na nona década, resultando em uma prevalência global de 19% (NORWOOD, 2001).

Caracteriza-se por ser uma alopecia não cicatricial, de evolução crônica, com mecanismos etiopatogênicos multifatoriais, envolvendo fenômenos hereditários e hormonais, não totalmente identificados. Sabe-se que nas mulheres os níveis de enzima 5 alfa redutase e de receptores androgênicos são menores que nos homens, e os níveis de enzima aromatase são mais elevados. (SAWAYA; PRICE, 1997).

O papel da enzima 5- α -redutase e a conversão de testosterona em diidrotestosterona (DHT), no folículo piloso, parecem não ser o único processo envolvido na sua patogênese, por isso se comporta de modo diferente da AAG masculina. A DHT, ainda, pode interferir no ciclo folicular através de interação com a via de sinalização Wnt. A via Wnt induz as células da papila dérmica a manter a fase anágena. A adição de DHT suprimiu o crescimento, mediado pela Wnt3a, de queratinócitos em cultura com células derivadas da papila dérmica de paciente com AAG (RAMOS; MIOT, 2015).

Atualmente, entende-se que a patogênese da APF inclua fatores como microinflamação folicular, alterações nas vias da Wnt beta-catenina, STAT3, proteína Dickkopf-1 e BMP4, déficit de ativação de fatores de crescimento e das células tronco da região do bulge, e escassez da vascularização folicular. Há casos de associação da APF a hiperandrogenismo, síndrome metabólica e síndrome dos ovários policísticos (DIAS et al., 2021). A maioria das mulheres com APF, no entanto, não tem quaisquer sinais ou sintomas de hiperandrogenemia, e o nível sérico de testosterona é tipicamente normal (OLSEN, 2001).

O folículo piloso é uma estrutura complexa em constante atividade. Em um couro cabeludo adulto normal, há cerca de 80-90% de cabelos em fase anágena, 10-20% em fase telógena e 1-2% em fase catágena, o que pode ser evidenciado pelo estudo anatomopatológico. Na APF, ocorre diminuição da duração da fase anágena e miniaturização da papila dérmica (afinamento do fio). Gradualmente, ocorre substituição de fios espessos e pigmentados por fios miniaturizados (RAMOS; MIOT, 2015). O fio miniaturizado assemelha-se muito ao fio velo, porém não é um velo verdadeiro. Apesar de fino, apresenta músculo piloerector desenvolvido, diferentemente do velo, que apresenta músculo diminuído ou ausente (RAMOS; MIOT, 2015).

A miniaturização pode ocorrer de maneira seletiva. Por exemplo, em uma unidade folicular com três hastes, pode haver miniaturização de somente uma das hastes, estando as demais preservadas. Esse processo confere um padrão de redução global da densidade, sem que haja a evolução precoce para áreas calvas, como ocorre na AAG masculina. Na APF, existe a teoria de que a haste poupada seria aquela com maior contato ao músculo piloerector, diferente do que ocorre na AAG masculina, justificando o aspecto clínico difuso (DIAS et al., 2021)

O desbalanço de diversos fatores de crescimento e citocinas que mantêm o folículo na fase anágena e os que promovem apoptose pode determinar o início do catágeno. A apoptose difusa dos queratinócitos foliculares é o fenômeno que leva à regressão folicular que ocorre no catágeno, e o término prematuro da fase anágena é evento marcante no desenvolvimento da APF (RAMOS; MIOT, 2015).

O diâmetro do folículo é determinado diretamente pelo tamanho da papila dérmica. Portanto, o processo de miniaturização ocorre devido à diminuição do volume da papila. Os fatores que levam diretamente à diminuição deste volume não são conhecidos e devem revelar-se alvos primordiais no desenvolvimento de tratamentos e estratégias de prevenção da APF.

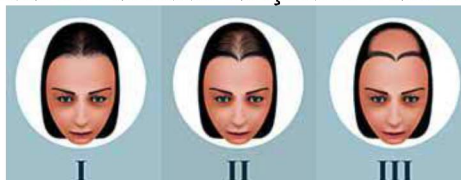
Clinicamente, a maioria das mulheres apresenta história de afinamento dos cabelos, muitas vezes por um longo período. A queixa geralmente é de que os cabelos estão sumindo, com redução de volume e aumento da percepção da visualização da pele do couro cabeludo, principalmente quando os cabelos estão molhados. Não há queda capilar importante na APF pura; em vez disso, os cabelos afinam.

A perda capilar pode começar a qualquer momento, com 2 picos de aparecimento principais: na mulher jovem, que pode estar relacionada à síndrome de ovários policísticos, e na fase peri e pós menopausa (DIAS et al., 2021).

São descritas várias classificações para estadiamento da APF.

Em 1977, Ludwig descreveu as características distintivas de APF e classificou-a em 3 graus de gravidade, referidos como Ludwig I, II e III. Esta escala descreve os estágios clínicos da APF com preservação da linha de implantação frontal e progressiva rarefação da região da coroa (LUDWIG, 1977) (Figura 1).

FIGURA 1 CLASSIFICAÇÃO DE LUDWIG.



FONTE: LUDWIG, 1977.

A classificação de Olsen é conhecida por utilizar o padrão em “árvore de natal”. Classifica também em 3 níveis, os quais apresentam rarefação na linha do repartido, tornando-se, com a evolução do quadro, mais pronunciada na região da

linha de implantação frontal, em padrão triangular (acentuação frontal) (OLSEN, 2001) (Figura 2).

Este padrão parece ser mais comum que o padrão descrito por LUDWIG.

FIGURA 2 CLASSIFICAÇÃO DE OLSEN



FONTE: OLSEN, 2001.

Já a escala de SINCLAIR, de 2005, apresenta 5 graduações. Nessa escala, o grau 1 de Ludwig foi subdividido em graus 2 e 3, e o grau 2 de Ludwig foi subdividido em graus 4 e 5. Como o grau 3 de Ludwig raramente é visto na prática clínica, não foi incluído na graduação de Sinclair. Esta classificação foi escolhida para ser utilizada neste estudo, por ser vista mais comumente na prática, e pela correlação tricoscópica já descrita (HARRIES et al., 2016) (Figura 3).

FIGURA 3 ESCALA DE SINCLAIR PARA CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE APF



FONTE: ADAPTADO DE HARRIES M. ET AL, 2016.

O exame do couro cabeludo mostra um alargamento da risca central com redução difusa da densidade capilar, afetando especialmente a região fronto-parietal e vértex (BIRCH; LALLA; MESSENGER, 2002). Geralmente a área occipital é poupada, porém em casos de APF avançados, pode ocorrer redução da densidade capilar em todo o couro cabeludo.

Muitas mulheres, no entanto, desenvolvem também áreas de atriquia de aproximadamente 4 a 6 mm, com ausência de fios visíveis. Essas pequenas áreas calvas provavelmente correspondem à fase quenógena, típica da alopecia androgenética (OLSEN, 2001). A biópsia dessas áreas pode mostrar um infiltrado inflamatório linfocítico com fibrose concêntrica perifolicular em grande porcentagem

de casos, análogo à fibrose lamelar descrita na AAG masculina por WHITING em 1993 (WHITING, 1993).

Como a doença apresenta curso lento e progressivo, estudos que consideram apenas critérios clínicos identificam principalmente casos com franca diminuição do volume de cabelo e demonstram prevalência modesta entre as jovens. Porém, se utilizados métodos propedêuticos mais sensíveis, como a identificação da miniaturização dos fios à dermatoscopia, provavelmente a prevalência da APF tornar-se-á mais significativa em todas as faixas etárias (OLSEN, 2003) e (RAMOS; MIOT, 2015).

2.3.2 Avaliação Global do Couro Cabeludo por Imagens

A avaliação fotográfica global foi estabelecida com sucesso como um método-padrão para monitorar objetivamente o crescimento dos cabelos no curso dos experimentos da finasterida em homens desde 1992. Desde a sua introdução, a técnica revelou-se essencial para o acompanhamento de pacientes com queda de cabelo em tratamento prolongado na prática clínica diária.

O desafio da documentação fotográfica pode ser enfrentado utilizando-se uma abordagem organizada em cada sessão fotográfica. A iluminação correta pode ser alcançada usando luz refletida ao invés de luz direta (CANFIELD, 1996).

A capacidade de documentar fotograficamente a evolução do paciente é especialmente útil no registro das alterações sutis que uma pessoa com queda de cabelo pode ter entre as consultas.

Para que se tenha qualidade, as fotografias dos distúrbios capilares geralmente requerem modos de close ou “macro”. Um flash em anel (*ring light*) pode ser anexado às câmeras SLR (*single lens reflex*) e ajuda a tirar fotos muito próximas em condições de pouca luz para lesões que precisam de foco essencialmente no couro cabeludo, sem que a sombra da lente atrapalhe. Esses acessórios funcionam como flashes externos (ASHIQUE; KALIYADAN, 2011).

As fotografias globais representam fotos da cabeça tiradas a curta distância do paciente. Os pacientes devem ser orientados a lavar os cabelos na manhã da fotografia, e não devem ser utilizados produtos para penteados, como mousse, gel ou spray. Não deve ser aplicada água nos cabelos durante a preparação destes para a fotografia, pois isso afeta a aparência da densidade. Os cabelos também não devem

ser tingidos imediatamente antes da consulta; as camuflagens não devem ser utilizadas 5 dias antes das fotos serem tiradas, pois isso pode alterar os resultados.

Recomenda-se que as fotografias globais sejam feitas da seguinte maneira:

Quatro incidências-padrão (vértice, linha média, frontal e temporal) são preconizadas, mas as incidências de vértice e linha média são as mais significativas para a avaliação do tratamento (DIAS et al., 2021)

Para a incidência da linha média, a técnica preconizada é fazer uma linha reta no meio do couro cabeludo, para que os cabelos fiquem separados no centro, e puxados para trás, para revelar a linha de implantação do cabelo fronto-temporal.

A comparação pareada de fotografias globais antes, durante e após o tratamento ou quando o tratamento foi alterado garante uma avaliação mais precisa do crescimento dos cabelos após o tratamento, em comparação com as avaliações subjetivas do médico e paciente (DIAS et al., 2021).

Recomenda-se que após a primeira consulta, novas avaliações sejam realizadas em 3 a 6 meses, não apenas para o dermatologista ver o resultado do tratamento, mas também para o paciente, motivando-o a continuar o tratamento. Na interpretação das fotografias, é importante observar o estreitamento progressivo da linha média, que está relacionado ao sucesso do tratamento (DIAS et al., 2021)

Existem poucas escalas ou métodos de avaliação descritos para avaliação global do couro cabeludo por imagens.

De Lacharière, em 2001, avaliou macrofotografias com aumento original de 4x, utilizando os parâmetros de densidade e diâmetro do fio de cabelo. As referências para os escores de densidade nesta escala são: 1, calvo (<4 fios); 2, densidade muito baixa (5-10 fios); 3, baixa densidade (11-20 fios); 4, densidade média (21-30 fios); 5, alta densidade (31-40 fios); 6, muito alta densidade (>40 fios). As referências para o diâmetro das fibras são: 1 (fino), 2 (médio), e 3 (espesso). Esta publicação forneceu um guia para avaliação da densidade do couro cabeludo, considerando esses achados (Figura 4) (ERRICHETTI; STINCO, 2016).

FIGURA 4 ESCALA DE DE LACHARIÈRE PARA AVALIAÇÃO DA DENSIDADE FOTOGRÁFICA MACROSCÓPICA



FONTE: ERRICHETTI ET AL. (2016).

Diante do desafio no seguimento das alopecias através da avaliação de imagens, houve um aumento crescente nos últimos anos do surgimento de novos dispositivos para padronização das imagens. Os mais utilizados atualmente são Fotofinder® e Canfield®.

A busca dos pacientes pelo melhor tratamento para casos de alopecia traz outros desafios: a internet atualmente mostra milhares de imagens despadronizadas de pré e pós-tratamento, por vezes manipuladas, interferindo na real percepção e avaliação do paciente.

Da mesma forma que na estética médica, é fundamental entender melhor o processo de avaliação de resultados através de imagens e que novos métodos sejam validados para esta avaliação.

2.3.3 Dermatoscopia na APF

A dermatoscopia/videodermatoscopia é um exame complementar indispensável atualmente para a avaliação inicial e evolução do tratamento, uma vez que possibilita exame minucioso do diâmetro da haste e densidade capilar, através de registros fotográficos seriados (HALILOVIC, 2021) (RAMOS et al., 2012).

A dermatoscopia pode contribuir para o diagnóstico da APF, principalmente nas fases iniciais. O principal achado dermatoscópico é a variabilidade da espessura dos fios, com aumento do número de fios miniaturizados, especialmente na região frontoparietal. A observação isolada de mais de 10% de fios finos é altamente sugestiva do diagnóstico (HALILOVIC, 2021).

De acordo com de LACHARRIÈRE, O., a variabilidade do diâmetro das hastes capilares é o sinal dermatoscópico de miniaturização, e uma variabilidade maior que 20% é um sinal diagnóstico de AAG (DE LACHARRIÈRE et al., 2001).

A diminuição do número de fios por unidade folicular é outro elemento importante. Normalmente, os fios emergem do óstio folicular em grupos de 2 a 4, em sua maioria. Na APF, esse número diminui para 1 ou 2 fios (RAKOWSKA et al., 2009).

O sinal peripilar constituído de área marrom-clara, discretamente atrófica ao redor do folículo, geralmente ocorre nos estágios iniciais da APF. Esse sinal apresenta correlação com infiltrado inflamatório observado ao exame anatomopatológico (DELOCHE et al., 2004).

Pontos amarelos podem ser vistos nos casos mais avançados, refletindo acúmulo de sebo e queratina em óstios foliculares dilatados. Conforme aumenta a rarefação dos cabelos, há maior exposição do couro cabeludo à radiação ultravioleta e fotodano, podendo ocorrer alterações típicas do fotoenvelhecimento, como a formação de rede pigmentada em favo de mel (RAMOS et al., 2012).

Esses sinais, quando avaliados em conjunto, permitem o diagnóstico de APF precocemente, antes da ocorrência de diminuição significativa do volume de cabelos.

Em 2009, Rakowska padronizou critérios com base nos achados dermatoscópicos para diagnóstico de APF, utilizando videodermatoscópico e aumentos maiores, de 70X, além da magnificação tradicional de 20X (RAKOWSKA et al., 2009) (Quadro 1).

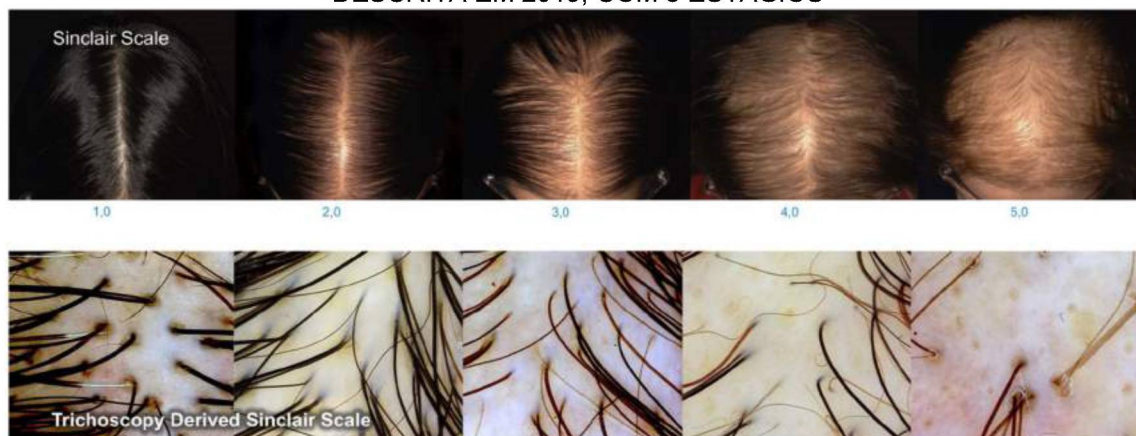
QUADRO 1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS TRICOSCÓPICOS PARA DIAGNÓSTICO DE APF, DESCRITOS POR RAKOWSKA, A, EM 2009

O diagnóstico é realizado quando estão presentes 2 critérios maiores ou 1 maior e 2 menores, com 98% de especificidade.
Critérios maiores:
• 4 pontos amarelos em 4 imagens 70X na região frontal; • Espessura média do diâmetro da haste menor na região frontal que occipital; • 10% cabelos finos ($<0,03\text{mm}$) na região frontal.
Critérios menores:
• Taxa de unidades foliculares simples região frontal/ occipital ($>2:1$); • Taxa de velos região frontal/occipital ($>1,5:1$); • Taxa de folículos com sinal peripilar região frontal/occipital ($>3:1$).

FONTE: ADAPTADO DE RAKOWSKA ET AL. (2009).

Em 2019, um estudo correlacionou a escala de classificação clínica de Sinclair para alopecia de padrão feminino com uma escala tricoscópica. (KASPRZAK; SICIŃSKA; SINCLAIR, 2019) (Figura 5).

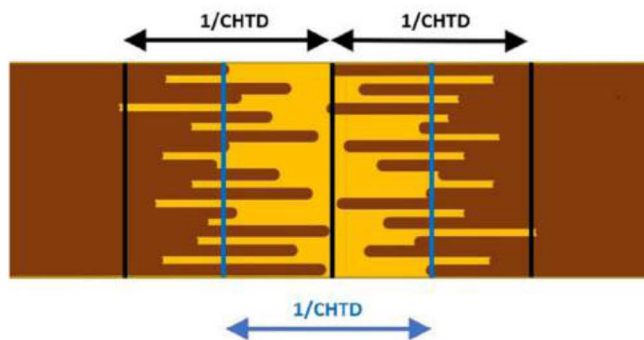
FIGURA 5 CORRELAÇÃO ENTRE ESCALA DE CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA E TRICOSCÓPICA DESCRITA EM 2019, COM 5 ESTÁGIOS



FONTE: (KASPRZAK M. ET AL., 2019).

De acordo com o mesmo artigo, o parâmetro de espessura do cabelo acumulada (CHTD) corresponde à densidade capilar (número de fios por cm^2) multiplicada pelo diâmetro dos fios. A linha média do cabelo repartido é estimada em $1/\text{CHTD}$ quando menos de 50% do couro cabeludo é coberto por cabelo (Figura 6). Dessa forma, os dados corroboram a importância da avaliação da cobertura da linha média tanto em fotografias clínicas quanto tricoscópicas para avaliação da resposta ao tratamento.

FIGURA 6 AVALIAÇÃO ESQUEMÁTICA DO REPARTIDO



LEGENDA: LINHAS MARRONS INDICAM O CABELO E O REPARTIDO É ESTIMADO EM 1/ESPESSURA DO CABELO ACUMULADA (CHTD), QUANDO MENOS DE 50% DO COURO CABELUDO É COBERTO POR CABELO.

FONTE: KASPRZAK M. ET AL., 2019.

2.3.4 Biópsia na APF

A histopatologia é o exame padrão ouro para avaliar relação de fios terminais e velos, e de anágenos e telógenos. A biópsia deve ser obtida do couro cabeludo na região parietal e não frontal, pois essa área se caracteriza pelo aumento de folículos velos e intermediários, que podem interferir na avaliação da proporção terminal: velo (T/V) verdadeira.

Na alopecia não cicatricial, incluindo a APF, geralmente são obtidas uma ou duas amostras e usam-se apenas cortes transversais, porque estes têm a vantagem de informar o número total de folículos, de unidades foliculares, a proporção de folículos anágenos e telógenos, bem como de folículos terminais e velos (MITEVA, 2021).

Na APF, há um número aumentado de folículos velos, responsável pela proporção terminal: velo diminuída (4:1). Os folículos velos devem ser contados no nível do istmo e acima. A contagem de fios telógenos pode estar ligeiramente aumentada para cerca de 19 a 20%. É possível ver infiltrado linfocitário perifolicular e fibroplasia leve em até 70% dos casos no nível infundibular. Hastes capilares fragmentadas individuais também podem ser encontradas em algumas biópsias de APF, em geral em casos de longa duração. Casos avançados também podem apresentar atriquia focal (número aumentado de sinuosidades fibrosas que não ciclam), que também pode ser confundida com alopecia cicatricial. O uso de luz polarizada pode ajudar a distinguir sinuosidades fibrosas de longa duração que não ciclam (atriquia focal) de tratos fibróticos na alopecia cicatricial (MITEVA, 2021).

2.4 TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO

O objetivo principal do tratamento da APF é estabilizar e reverter o processo de miniaturização. Sem dúvidas, o aumento na densidade capilar seria o objetivo de qualquer medicamento para o tratamento da alopecia androgenética e a real esperança do paciente. No entanto, a neogênese folicular, ou seja, formação de uma nova unidade folicular, é pouco provável.

Quando uma determinada medicação age aumentando a densidade capilar, provavelmente houve uma ação ativando folículos na fase quenógena, que é um período em que o folículo fica vazio, ou seja, sem cabelo, e não mostra nenhuma atividade do metabolismo. Desta forma, a medicação teria a capacidade de fazer com que um cabelo na fase quenógena entre na fase anágena. Em outras palavras, induziria a papila dérmica e/ou células tronco a formar uma nova matriz. A prática mostra que a indução da fase anágena a partir da fase quenógena não depende exclusivamente do metabolismo hormonal, uma vez que várias drogas, que não guardam qualquer relação com o metabolismo hormonal, também estimulam o ciclo capilar (PEREIRA, 2016).

Como a evolução da doença é muito lenta, é um desafio avaliar medicamentos que ao menos estabilizem esse processo.

2.4.1 Minoxidil

Atualmente, o tratamento padrão envolve o uso tópico do minoxidil, que originalmente foi desenvolvido como medicação para hipertensão. Um efeito colateral comum, hipertricose, foi encontrado em 24-100% dos pacientes em uso de minoxidil oral, o que levou ao tratamento da alopecia androgenética com minoxidil tópico. Embora o minoxidil tópico seja prescrito desde a década de 1980, o mecanismo exato de ação ainda é incerto, podendo exercer um efeito por meio de múltiplas vias.

A medicação age provocando a abertura de canais de potássio, causando hiperpolarização da membrana, resultando em vasodilatação (GUPTA et al., 2022). (GUPTA et al., 2023)Esse mecanismo leva a um aumento do fluxo sanguíneo aos folículos capilares, estimulado por fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)

e indutores de crescimento capilar que atuam na papila dérmica (VAROTHAI; BERGFELD, 2014) (ADIL; GODWIN, 2017).

O Minoxidil ainda pode agir como indutor da via de sinalização Wnt/b-catenina. A beta-catenina, acumulada no citoplasma pela via Wingless-Int (Wnt), age como um fator de transcrição e desempenha um papel na regeneração do folículo capilar. Estudos também hipotetizam que o minoxidil pode ter um papel na vascularização por meio da estimulação do VEGF, o que pode estender a fase anágena dos folículos capilares na alopecia androgenética (GUPTA et al., 2022).

Há evidências também da atividade antiandrogênica do minoxidil. Em um experimento in vitro, o minoxidil reduziu a expressão do gene da 5 α -redutase tipo 2 em células de queratinócitos humanos (CHEN et al., 2020). A enzima 5 α -redutase tipo 2 converte a testosterona em DHT. Assim, ao reduzir a expressão do gene da 5 α -redutase tipo 2, o minoxidil pode funcionar como um antiandrogênio, promovendo o crescimento capilar.

A ação da medicação no ciclo capilar é bem estabelecida. O medicamento pode estender a fase anágena ou apenas reduzir a duração da fase telógena, ou combinar os dois mecanismos (MÜLLER RAMOS et al., 2023).

Estudos recentes sugerem que a medicação também possui atividade anti-inflamatória, estimulando o crescimento capilar através do aumento da produção da prostaglandina E2 e da estimulação da prostaglandina endoperoxídeo sintetase. A hipótese anti-inflamatória assume que o minoxidil ajuda no crescimento capilar reduzindo a microinflamação perifolicular. O minoxidil suprimiu os linfócitos T em um estudo in vitro com 10 voluntários adultos saudáveis. O efeito anti-inflamatório do minoxidil também pode ser documentado pela inibição de dois mediadores inflamatórios, interleucina-1a e prostaciclina, em experimentos com culturas celulares (GUPTA et al., 2022).

O minoxidil foi a primeira, e ainda permanece sendo a única medicação tópica aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) para tratamento de alopecia androgenética. O minoxidil tópico está disponível como solução a 2%, solução a 5% e espuma a 5%. A forma ativa do minoxidil é sulfatada, sendo transformado em sulfato de minoxidil pela enzima sulfotransferase. A enzima é encontrada em grandes quantidades no couro cabeludo. Quando usado topicamente, a conversão para sua forma sulfato é muito mais intensa no folículo piloso do que na epiderme ou derme (PEREIRA, 2016).

A maioria dos estudos mostra que o minoxidil aumenta significativamente a quantidade de fios não-velos e a quantidade total de fios após 6 meses de tratamento. A dose recomendada da solução é 1mL, duas vezes ao dia no couro cabeludo seco, e deve permanecer em contato com o couro cabeludo por pelo menos 4 horas. Em mulheres, a solução a 2% deve ser utilizada duas vezes ao dia. Em 2014, o minoxidil em espuma a 5% também foi aprovado pelo FDA para tratamento de APF, podendo ser aplicado apenas uma vez ao dia. Os pacientes devem ser tratados por pelo menos 6 meses para avaliação da eficácia (ADIL; GODWIN, 2017); (KANTI et al., 2018); (VAROTHAI; BERGFELD, 2014) (BLUMEYER et al., 2011).

Visando dosar a impregnação tópica da medicação, NOVAK E et al. mediram a absorção e excreção percutânea de soluções de minoxidil a 1% e 5%, marcadas com carbono 14, em 12 indivíduos aleatoriamente designados para os grupos de minoxidil 1% e 5%. Todos receberam nove aplicações tópicas em uma área calva do couro cabeludo, com as soluções radioativas aplicadas nos dias 1 e 9. Houve excreção urinária com média de valores variando de 1,6% a 3,9% da dose aplicada. A recuperação da radioatividade foi maior na lavagem do couro cabeludo e em tecidos de fronhas com 41% a 45% da dose aplicada, respectivamente (NOVAK et al., 1985).

Em outro estudo, LEENEN FH. et al., 1988 analisaram pacientes em uso de minoxidil 2% duas vezes ao dia, em 6 meses de acompanhamento. A pressão arterial não se alterou, no entanto houve aumento da frequência cardíaca em 3-5 batimentos por minuto, comparado ao placebo. O minoxidil tópico causou aumentos significativos também no volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VE), no débito cardíaco (em 0,751 min⁻¹) e na massa do VE (em 5 g m⁻²) (LEENEN; SMITH; UNGER, 1988).

Em relação à farmacocinética, o minoxidil é rapidamente absorvido após administração oral, com meia-vida de cerca de 4,2 horas no plasma e depuração renal de cerca de 1,5L/kg/h², em indivíduos normotensos saudáveis, com cerca de 95% de uma dose radiomarcada recuperada na urina em 48h (ELLER; SZPUNAR; DELLA-COLETTA, 1989)(VAÑÓ-GALVÁN et al., 2021). Aproximadamente 20% de uma dose administrada aparece na urina como fármaco inalterado e outra parcela como forma conjugada pelo fígado ao ácido glucurônico. Em contrapartida, o minoxidil tópico é pouco absorvido após administração, e menos de 3% de uma dose radiomarcada é recuperada na urina (ELLER; SZPUNAR; DELLA-COLETTA, 1989) (FERRY; SHEPARD; SZPUNAR, 1990).

A taxa de absorção da solução tópica de minoxidil a 2% no couro cabeludo normal intacto é de 1,4%, e a solução tópica a 3% é de 1,2%. Com a aplicação tópica, a concentração sérica geralmente é inferior a 5 ng/mL, às vezes até indetectável. Um estudo duplo-cego com solução de minoxidil a 3% detectou o nível sérico de minoxidil em apenas sete dos 12 pacientes com alopecia androgenética, e a concentração foi entre 0,4 e 7,5 ng/mL. (GUPTA et al., 2022). A previsão de FRANZ é que duas aplicações de minoxidil tópico a 5% em todo o couro cabeludo podem ser equivalentes à dose oral de 5,4 mg (FRANZ, 1985).

Embora o minoxidil tópico seja eficaz no tratamento da APF, 30% a 60% dos pacientes que o usam não apresentam melhora. O uso do minoxidil oral, introduzido recentemente para terapêutica da APF, visa aumentar a potência e melhorar a adesão ao tratamento devido à sua maior comodidade quando comparado à aplicação tópica (RAMOS et al., 2020).

A variação individual da resposta ao minoxidil pode ser explicada parcialmente pela ação da enzima sulfotransferase. A expressão da sulfotransferase no couro cabeludo pode variar entre os pacientes, o que, por sua vez, pode explicar a diferença na resposta clínica.

A enzima sulfotransferase é encontrada na bainha radicular externa e no fígado, e converte o minoxidil para a forma ativa de sulfato de minoxidil. Essa enzima poderia funcionar como biomarcador, diferenciando os pacientes que respondem e os que não respondem ao minoxidil, antes de iniciar o tratamento (GUPTA et al., 2022).

Em um estudo retrospectivo, a sulfotransferase folicular identificou os respondedores ao minoxidil e não respondedores com sensibilidade de 95% e especificidade de 73% (GOREN et al., 2014). Um estudo de coorte do mesmo grupo também validou a descoberta. (GOREN et al., 2018).

Já na avaliação da atividade de sulfotransferase com uso de minoxidil oral, foi evidenciado que é necessária uma atividade menor da enzima para ativação do minoxidil oral quando comparado ao minoxidil tópico (RAMOS et al., 2020). A alimentação não interfere na biodisponibilidade do minoxidil oral. (GUPTA et al., 2023)

Cerca de 18% dos pacientes que usam minoxidil tópico experimentam um aumento transitório na perda de cabelo nas primeiras semanas de tratamento; isso ocorre devido ao encurtamento da fase telógena e sincronização do ciclo capilar, que é causado pelo estímulo dos folículos telógenos para entrar na fase anágena (RAMOS et al., 2020).

A suspensão do uso de minoxidil tópico pode induzir eflúvio telógeno dentro de 4 a 6 meses.

Há poucas opções de tratamento para alopecia de padrão feminino, respaldadas pela literatura. Medicações com ação antiandrogênica, tais como espironolactona, ciproterona, podem ser utilizadas, mas ainda há evidências limitadas sobre sua real eficácia (PEREIRA, 2016).

2.4.2 Mesoterapia

O conceito de mesoterapia ou intradermoterapia é base importante para entender o procedimento de microagulhamento através de dispositivo de tatuagem com infusão de ativos na derme.

A mesoterapia ou intradermoterapia é uma técnica minimamente invasiva que consiste em infundir ativos farmacêuticos em doses diluídas por via intradérmica. Uma vez administradas, as substâncias aparentemente atingem um efeito mais intenso e duradouro devido à maior biodisponibilidade, além de potencialmente reduzir efeitos adversos.

No couro cabeludo, a técnica é utilizada para tratamento de alopecias, como areata e androgenética. Na AAG ou APF, os agentes ativos entregues através de múltiplas injeções compreendem moléculas já utilizadas por outras vias de administração, como minoxidil, finasterida, dutasterida, pantenol, biotina e esteroides (MELO et al., 2020).

As principais críticas relacionadas à mesoterapia são relacionadas à falta de padronização quanto à técnica de aplicação, os agentes ativos utilizados e a frequência das sessões.

Uzel et al. realizaram um ensaio clínico comparando injeções intradérmicas de solução estéril de minoxidil a 0,5% com injeções de solução salina 0,9%. Cinquenta e quatro pacientes foram divididos em dois grupos e receberam aplicações semanais por dez semanas. No grupo de tratamento, houve um aumento na proporção de pelos terminais para velos ($p < 0,001$). No entanto, o aumento na densidade no grupo de tratamento não foi estatisticamente maior do que o grupo placebo ($p = 0,54$) (UZEL et al., 2021).

Moftah et al. em 2013 conduziram um estudo comparativo que avaliou 126 mulheres com APF, divididas em dois grupos. O primeiro grupo recebeu injeções de dutasterida 0,05% associada à biotina, pantenol e piridoxina e o segundo recebeu solução salina. As pacientes receberam 12 injeções durante um intervalo de 18 semanas. Na avaliação fotográfica, foi observada melhora em 62,8% das pacientes do grupo de tratamento e 17,5% no grupo controle ($p < 0,05$) (MOFTAH et al., 2013).

Quanto à resposta clínica, dois estudos mostraram uma resposta inversa à duração da alopecia. Em comparação com tópicos, a mesoterapia parece ter resposta mais rápida em curto período de seguimento (MOFTAH et al., 2013).

Em relação à absorção sistêmica dos medicamentos injetados, um estudo utilizando dutasterida 0,01% não observou alterações na dosagem de testosterona e DHT antes e após 3 sessões de mesoterapia com intervalo trimestral (SACEDA-CORRALO et al., 2017).

Outro estudo comparou mesoterapia com dutasterida 0,05% e soro fisiológico 0,9%, mostrando redução de motilidade, concentração e volume de espermatozoides no grupo com medicação, embora não significativo estatisticamente (SOBHY et al., 2013).

A mesoterapia pode ser considerada uma opção adjuvante para o tratamento da AAG, embora mais estudos sejam necessários padronizar os princípios ativos, suas concentrações, o intervalo das aplicações e o número de sessões.

2.4.3 Microagulhamento

Microagulhamento ou indução percutânea de colágeno com agulhas (IPCA) é um procedimento dermatológico minimamente invasivo no qual agulhas finas são deslizadas sobre a pele para perfurar o estrato córneo. Esta terapia é usada para induzir a formação de colágeno, neovascularização e produção de fatores de crescimento de áreas tratadas. Tem sido usado em uma ampla gama de condições dermatológicas, incluindo alopecia androgenética (AAG) e alopecia areata, entre outros. O princípio desta técnica remonta a 1995, quando Orentreich e Orentreich usaram pela primeira vez agulhamento dérmico para tratar cicatrizes (FERTIG et al., 2018).

A técnica tradicional é realizada com um instrumento em formato de barril cravejado com agulhas de 0,5 a 2,5 mm de comprimento, que é repetidamente deslizado sobre a pele. O microagulhamento em couro cabeludo demonstrou

especificamente aumentar o crescimento capilar através da liberação de fatores de crescimento derivados de plaquetas, fatores de crescimento epidérmico e ativação do bulge, induzidos pela resposta à cicatrização de feridas. Também é evidente expressão aumentada de proteínas Wnt, notadamente Wnt3a e Wnt10b após microagulhamento. Já foi demonstrado que essas proteínas estimulam células-tronco das papilas dérmicas e o crescimento dos pelos (FERTIG et al., 2018).

De acordo com a descrição da técnica, o ideal é que sejam produzidos 250 furos por cm². O endpoint desejado é descrito como sangramento ou leve eritema e é conseguido com pressão mínima do instrumento. Como o tratamento da alopecia com microagulhamento ainda é um procedimento relativamente novo, uma técnica ideal ainda precisa ser determinada. Vale a pena ser mencionando que esta falta de técnica padrão tem um impacto no sucesso do tratamento (LIMA, 2020).

Conforme demonstrado em estudo de modelo de microagulhamento, o crescimento do cabelo variou com base no tamanho da agulha e o número de vezes que a pele foi deslizada sobre a pele. Os ratos demonstraram o maior crescimento de pêlos com agulhas de 0,25 e 0,5 mm em movimentos repetidos 10 vezes (agulhas de 0,15, 0,25, 0,5 e 1 mm foram testadas). Para obter maior sucesso terapêutico em humanos, um protocolo padrão precisa ser determinado (KIM et al., 2016).

Dhurat et al, em estudo randomizado, compararam os resultados de sessões semanais de microagulhamento associadas ao uso do minoxidil 5% por 12 semanas e uso de minoxidil isolado. Foram avaliados 100 homens entre 20 e 35 anos. Foi utilizado um rolo com agulhas de 1,5mm, atingindo eritema leve no couro cabeludo. Três medidas de desfecho foram utilizadas na avaliação do tratamento: contagem de cabelos após 12 semanas em uma área pré-definida com 1 cm de diâmetro, avaliação cega do crescimento do cabelo em uma escala de 7 pontos, e avaliação subjetiva do crescimento do cabelo. Após 12 semanas de tratamento, o grupo de microagulhamento apresentou contagem de fios significativamente maior (91,4 fios por cm²) do que o grupo controle (22,2 fios por cm²) ($p = 0,039$). No grupo do microagulhamento, 80% dos indivíduos apresentaram os dois maiores níveis de melhora (seis ou sete na escala de sete pontos) em comparação com nenhum dos controles avaliados. Também se observou que o crescimento de novos fios foi evidente na semana 6 no grupo de microagulhamento, o que ocorreu somente na semana 10 para o grupo controle somente com minoxidil. Nenhum evento adverso foi relatado em ambos os grupos (DHURAT et al., 2013a).

Um estudo piloto conduzido por Lee et al. incluiu 11 mulheres com uma média de idade de 41,4 anos que apresentavam APF. Foram utilizados dois métodos diferentes. Metade do couro cabeludo foi tratada com cinco sessões semanais com um fator de crescimento tópico seguida de tratamento com microagulhamento de 0,5 mm. A outra metade do couro cabeludo serviu como controle e recebeu um tratamento com solução salina, seguido por microagulhamento. A solução tópica de fatores de crescimento era composta de fator de crescimento de fibroblastos, VEGF, fator de crescimento semelhante à insulina, fator de crescimento de queratinócitos. O lado tratado com fatores de crescimento apresentou uma contagem de fios 10% maior que o lado em que foi utilizado solução salina (LEE et al., 2013).

Em um estudo aberto, Starace et al avaliaram 29 pacientes com APF, que apresentaram um aumento de densidade de 19,57 cabelos por cm² na área frontal após três sessões de microagulhamento, com quatro semanas de intervalo. Houve relatos de dor tolerável e linfadenopatia transitória (STARACE et al., 2020a).

Os resultados desses estudos sugerem, portanto, um papel do microagulhamento em combinação com outros tratamentos estabelecidos para alopecia androgenética, particularmente minoxidil tópico.

Ainda se discute se a utilização de microagulhas isoladamente, sem a adição de qualquer medicamento, não seria suficiente para provocar a resposta terapêutica desejada. Dessa maneira, admitiríamos que a injúria moderada das agulhas no couro cabeludo favorecendo a liberação de substâncias endógenas estimularia o crescimento de pelos (LIMA, 2020).

Existe também controvérsia sobre se punção deve ser profunda o suficiente para penetrar a barreira epidérmica e entregar a medicação ou se deve ser superficial suficiente para produzir danos mínimos e pouco desconforto durante o procedimento. Agulhas de 0,5 a 2,5 mm já foram estudadas, com resultados favoráveis (FAGHIHI et al., 2021).

Embora alguns estudos apontem resultados favoráveis do microagulhamento no tratamento da AAG, a evidência para o benefício desse tratamento ainda é de baixa qualidade. A real eficácia, bem como a frequência ideal de sessões e comprimento de agulhas, ainda deve ser estabelecida em novos estudos (FAGHIHI et al., 2021) (OCAMPO-GARZA et al., 2020).

Como tratamento adjuvante para APF, o microagulhamento é um procedimento relativamente novo e carece de padronização sobre os melhores

dispositivos, frequência de aplicação, *endpoint* e o número de sessões. Assim, considera-se que pode ser uma opção adjuvante para o tratamento de APF refratária ou para aqueles que não desejam submeter-se ao tratamento clínico padrão (MÜLLER RAMOS et al., 2023).

Da mesma forma, não se sabe se a fibrose resultante de várias sessões de microagulhamento pode interferir na dificuldade técnica de realizar transplantes de unidades foliculares mais tarde (MÜLLER RAMOS et al., 2023).

2.4.4 Entrega Dérmica De Ativos (*Drug Delivery*)

Com a finalidade de aumentar a permeabilidade da pele e melhorar a penetração de substâncias através do estrato córneo, várias técnicas têm sido associadas à via transdérmica de absorção de fármacos, como ultrassom (cavitacional e não cavitacional), ablação térmica, iontoforese, eletroporação, microdermoabrasão e as microagulhas (LIMA, 2020).

Durante o tratamento com microagulhamento, as agulhas perfuram o estrato córneo e criam os microcanais sem danificar a epiderme, tornando possível a criação de um meio de transporte acessível de macromoléculas e outras substâncias hidrofílicas para a pele. Os microcanais facilitam a entrega do fármaco (*drug delivery*) de maneira eficiente e podem aumentar em até 80% a absorção de moléculas maiores. Por meio da capacidade de absorção cutânea, a pele pode ser considerada uma via segura e eficaz para aplicação de medicamentos. Os princípios ativos são colocados sobre a superfície da pele e podem penetrar de maneira transepidérmica ou através dos anexos cutâneos (glândulas sudoríparas ou folículos pilosos) (LIMA, 2020).

Como a pele representa uma barreira eficiente à penetração de moléculas, vários métodos químicos e físicos vêm sendo desenvolvidos para modificar as propriedades de barreira do estrato córneo e aumentar essa permeabilidade. Os métodos físicos (ativos) incluem os que fazem destruição da barreira do estrato córneo e os que agem por meio de uma força externa que impacta os princípios ativos na pele. Essas técnicas proporcionam um aumento do número de princípios ativos que podem ser eficientemente transportados pela pele, com importância crescente na dermatologia. Um exemplo é a utilização de procedimentos com aparelhos de microagulhas.

A escolha dos componentes da formulação e as características das substâncias usadas no drug delivery podem influenciar a permeação e o grau de irritação da pele. Os ativos de liberação controlada podem ajudar no aumento da profundidade alcançada, como os lipossomas, que ampliam a concentração do ativo que atravessa o estrato córneo para maior biodisponibilidade na pele.

A escolha do veículo ideal para a formulação também é outro fator determinante para o bom desempenho. O sêrum anidro fluido é seguro e eficaz, sem causar ardência ou qualquer desconforto ao paciente no momento da aplicação, apresentando a vantagem de formar um filme sobre a pele, fazendo oclusão, de extrema importância, por aumentar consideravelmente o tempo de abertura dos poros e reduzir a perda de água transepidérmica (TWEL) (LIMA, 2020).

2.4.5 Microinfusão de Medicamentos com Dispositivo de Tatuagem

A mais antiga via invasiva de administração no organismo provavelmente seja o procedimento milenar realizado para tatuar a pele. Segundo provas arqueológicas, as tatuagens já eram realizadas no Egito, entre 4000 e 2000 a.C. A simples existência de tatuagens é evidência científica incontestável de que a dermopigmentação ornamental é um procedimento eficaz para introduzir substâncias na pele (LIMA, 2020).

Em 1991, Shelley e Shelley introduziram o termo *bleopuncture* ao procedimento bem-sucedido que consistia em realizar puncturas com bleomicina em verrugas vulgares (SHELLEY; SHELLEY, 1991). Em 2001, España et al. publicaram o trabalho “A bleomicina no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas por múltiplas perfurações de agulhas”, mencionando resultados clínicos promissores por meio dessa técnica (ESPAÑA; SOLANO; QUINTANILLA, 2001). Naeini et al, em 2006, na mesma linha terapêutica, mencionou o termo *tattooing* referindo-se ao procedimento de perfurar e infundir bleomicina em cicatrizes hipertróficas e queloides com agulhas. Neste estudo, compara e conclui que os resultados do grupo de pacientes que se submeteram ao *tattooing* de bleomicina foram superiores aos de outro, em que foram utilizadas infiltrações convencionais intralesionais de corticosteroides combinadas com crioterapia (NAEINI; NAJAFIAN; AHMADPOUR, 2006). Ali Sadeghinia, em 2012, também utiliza o termo *tattooing* para o procedimento de perfurar queloides com agulhas seguindo-se a aplicação de solução de 5-

fluorouracil (5-FU). Conclui que o grupo tratado com 5-FU obteve resultados superiores ao grupo tratado com corticosteroides intralesional (SADEGHINIA; SADEGHINIA, 2012).

O procedimento foi denominado microinfusão de medicamentos na pele (MMP) por Dr. Samir Arbache, e idealizado por meio da observação no processo de dermopigmentação, fundamentado nos trabalhos anteriormente citados. Difere da dermopigmentação porque na MMP os princípios ativos infundidos, após atuarem no tecido, são absorvidos e eliminados em período variável de tempo. Como na dermopigmentação, as agulhas perfuram a pele delicadamente, proporcionando cicatrização muito rápida, análoga à da tatuagem. O aspecto da pele tratada com as agulhas das máquinas de tatuagem se assemelha ao de um fracionamento muito delicado (LIMA, 2020).

Os conceitos da microinfusão se baseiam em protocolos aprimorados e consolidados por tatuadores, associados a assepsia, conhecimento da fisiopatologia das condições a tratar e da farmacologia dos princípios a infundir. Os medicamentos devem ser apropriados para uso intravenoso ou intradérmico.

A MMP tem aplicações em dermatoses superficiais e profundas, visto que o halo de infusão do medicamento na derme chega a 2 mm. São conhecidos bons resultados em leucodermia gutata, acromia cicatricial, siringomas e alopecias (LIMA, 2020).

Recentemente, um estudo preliminar do uso de 5-FU para tratamento de leucodermia gutata através da técnica de MMP, com 8 pacientes, mostrou repigmentação das lesões significativamente maior no grupo tratado com a medicação, além de demonstração de aumento do número de melanócitos em exame histopatológico em dois pacientes após 40 dias (ARBACHE et al., 2018). O equipamento utilizado, denominado Cheyenne® *tattoo machine*, foi aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso médico sob número 80281110016.

Há poucos dados publicados sobre a técnica de microinfusão de medicamentos no couro cabeludo com dispositivo de tatuagem para tratamento de APF.

Segundo Contin (2016), a técnica de MMP promove a infusão de medicamentos associada ao procedimento de microagulhamento, utilizando aparelho para tatuagens e agulhas apropriadas, que atendem a princípios adequados de

esterilização do equipamento e descarte de material pérfuro-cortante. Mesmo quando a função de infundir medicamentos não é utilizada por opção do médico, os próprios orifícios produzidos pela máquina já possuem efeito semelhante ao do uso de rollers. Neste estudo de 2016, foram apresentados um paciente tratado com microinfusão de minoxidil 0,5% através do equipamento Cheyenne® e outro em que foi realizado apenas microagulhamento com o mesmo equipamento. Apesar da falta de documentações mais objetivas de melhora, houve resposta parcial e satisfatória cosmeticamente em ambos os pacientes, de acordo com a autora. Foram necessárias duas sessões para que a melhora inicial fosse observada, sinalizando, portanto, opção eficaz e de baixa complexidade, com posologia confortável e que pode ser realizada em ambiente ambulatorial (CONTIN, 2016).

Já em outro estudo, publicado recentemente, Kakizaki (2023) avaliou 26 pacientes masculinos, que foram submetidos ao procedimento de microagulhamento para tratamento de AAG. Em 12 pacientes, o procedimento foi realizado com o dispositivo tipo roller e em 14 pacientes foi utilizado dispositivo de tatuagem, sem uso de medicamentos para drug delivery. Foram realizadas 4 sessões com intervalo mensal, e as avaliações foram realizadas em 4 semanas e 16 semanas após o procedimento. Não foi observada melhora na cobertura do couro cabeludo nem na densidade capilar neste estudo, mas o procedimento foi considerado seguro, sem efeitos colaterais. Neocolagênese e elastólise foi visualizada nas biópsias, sem diferença estatística entre os grupos (KAKIZAKI et al., 2023). Este é o único estudo publicado até o momento que comparou as técnicas de microagulhamento em couro cabeludo utilizando roller e dispositivo de tatuagem.

Um estudo demonstrou que a administração de medicamentos através da técnica de microagulhamento com dispositivo de tatuagem ocorre uniformemente na derme superficial, necessitando apenas de um pequeno volume de ativos, além de não criar um efeito de "massa", o que reduz a chance de reações adversas locais. Além disso, o fato de o operador também poder ajustar a administração do medicamento e a profundidade de infusão aumentam a segurança desta técnica (ARBACHE et al., 2019). Quando se compara o microagulhamento com dispositivo de tatuagem à mesoterapia, observa-se que nesta última técnica os medicamentos são injetados através de seringas, e a penetração do líquido ocorre de forma expansiva e sob pressão, o que favorece a concentração elevada em um só ponto da derme. Além

disso, é difícil definir a concentração do medicamento e o volume necessário para se obterem efeitos terapêuticos para cada patologia (LIMA, 2020).

Da mesma forma que o microagulhamento com dispositivo tipo roller, embora a técnica de microinfusão com dispositivo de tatuagem seja aparentemente promissora como terapia adjuvante, a literatura sobre o assunto ainda é escassa, principalmente com relação à APF. Além disso, algumas recomendações permanecem empíricas, como as indicações precisas para a técnica, o número de sessões necessárias para a percepção dos resultados iniciais, o intervalo ideal entre as sessões e a necessidade de recomendar aplicações de manutenção (MÜLLER RAMOS et al., 2023).

Apesar de estudos em animais e alguns em seres humanos, outras evidências são necessárias para comprovar a superioridade do Minoxidil associado ao microagulhamento em relação ao simples uso tópico da medicação, do próprio microagulhamento isoladamente e da eficácia da técnica de MMP.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo prospectivo, ensaio clínico randomizado duplo cego, em que foi realizada avaliação clínica, dermatoscópica e histopatológica de couro cabeludo de pacientes com diagnóstico de alopecia de padrão feminino, antes e após três sessões de procedimentos minimamente invasivos de microinfusão no couro cabeludo. O estudo foi realizado entre janeiro de 2019 e agosto de 2022, e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR)- CAAE 02452618.5.0000.0096 (Anexo 1).

3.1 AMOSTRA

Vinte e quatro pacientes com alopecia de padrão feminino, não satisfeitas após 12 meses de tratamento padrão, foram selecionadas no ambulatório de Dermatologia do Serviço de Dermatologia do CHC (UFPR) e de forma randomizada foram divididas em 2 grupos, conforme os critérios descritos de inclusão e exclusão. A alocação em cada grupo da pesquisa foi realizada através de sorteio de forma aleatória.

As pacientes com diagnóstico de alopecia de padrão feminino e com desejo prévio de continuar o tratamento foram abordadas a fim de apresentar a proposta e os objetivos do estudo, conhecendo os possíveis tratamentos alternativos e suas possíveis respostas terapêuticas. Respeitando a autonomia de cada paciente, a partir do desejo próprio de tratamento associado a aceitação da participação do estudo proposto, e não havendo critérios de exclusão, a paciente foi incluída no estudo.

As pacientes foram incluídas de acordo com os seguintes critérios: idade maior que 18 anos e menor que 65 anos; diagnóstico clínico e dermatoscópico de alopecia de padrão feminino em tratamento regular, classificados segundo Sinclair (HARRIES et al., 2016). As pacientes estavam bem adaptadas ao tratamento com minoxidil tópico e sistêmico com antiandrógenos (finasterida, dutasterida ou espironolactona) ou minoxidil por pelo menos 12 meses com a mesma dosagem dos medicamentos, e resposta limitada ao tratamento.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3) foi aplicado por alguma das pesquisadoras no ambulatório de Dermatologia após orientação, compreensão e aceite da paciente para a participação do estudo.

Os critérios de exclusão foram: sinais clínicos, dermatoscópicos ou histológicos de alopecia cicatricial, não concordância com quaisquer procedimentos ou rotinas do estudo, referir gatilhos para eflúvio telógeno nos últimos três meses antes da inclusão no estudo (COVID-19, emagrecimento de mais de 5% do peso corporal, início de novos medicamentos para outras condições médicas, diagnóstico de outras condições médicas como o hipotireoidismo). Foram excluídos também os pacientes que apresentaram infecção clinicamente documentada pelo COVID-19 durante o estudo.

A amostra foi organizada em 2 grupos.

O grupo 1 foi sorteado para realização de procedimento de microinfusão com soro fisiológico para controle, contendo 12 pacientes. O Grupo 2, sorteado para procedimento de microinfusão com solução de minoxidil 0,5%, contendo 12 pacientes.

Duas pacientes que foram incluídas no grupo 1 não iniciaram o protocolo, por terem apresentado diagnóstico de COVID-19. No grupo 2, duas pacientes ficaram com protocolos incompletos: uma paciente completou 2 sessões e foi excluída por COVID-19, e outra paciente foi submetida a 3 sessões, mas não fez a biópsia final.

O estudo foi finalizado com 10 pacientes com protocolos completos nos grupos 1 e 2 (Quadro 2).

QUADRO 2 DISTRIBUIÇÃO DO TOTAL DE CASOS, DISTRIBUIÇÃO RANDÔMICA NOS GRUPOS, PERDAS AO LONGO DO PERÍODO DE ESTUDO ATÉ A AMOSTRA FINAL



FONTE: A AUTORA (2023).

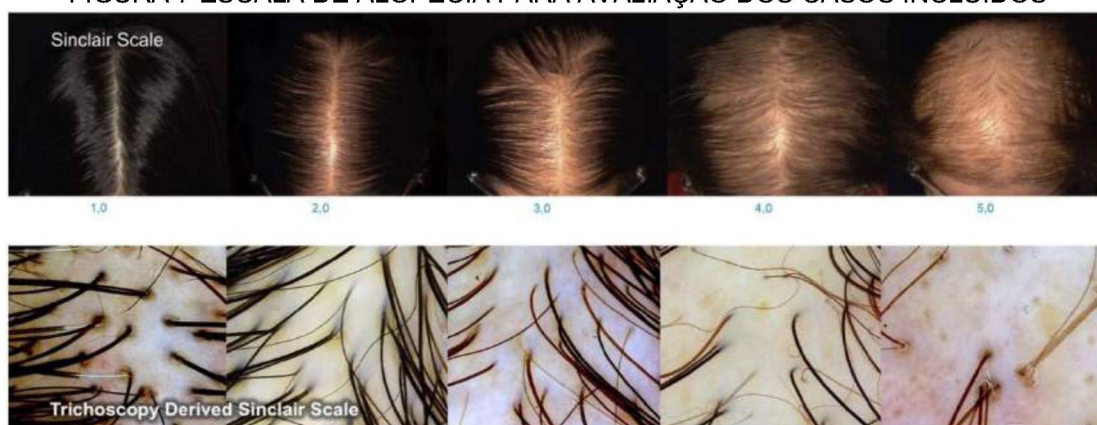
3.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA

3.2.1 História Clínica

Após aceite e assinatura do TCLE, as pacientes foram avaliadas conforme questionário padronizado (Anexo 2), no dia da inclusão (D0), em D30, D60 e D90.

A avaliação clínica incluiu história clínica, exame clínico do couro cabeludo com classificação do grau de alopecia de acordo com a escala de Sinclair, fotos clínicas e videodermatoscopia do couro cabeludo, realizadas nas 4 visitas. Os registros de videodermatoscopia também foram avaliados pelo método tricoscópico derivado da escala de Sinclair (Figura 7).

FIGURA 7 ESCALA DE ALOPECIA PARA AVALIAÇÃO DOS CASOS INCLUÍDOS



LEGENDA: NA PRIMEIRA LINHA, OBSERVA-SE A ESCALA DE GRADUAÇÃO CLÍNICA DE 1 A 5 E NA LINHA ABAIXO, DEMONSTRA-SE A CORRELAÇÃO DERMATOSCÓPICA, TAMBÉM DE 1 A 5.
FONTE: (KASPRZAK; SICIŃSKA; SINCLAIR, 2019).

Na história clínica, foram coletados na anamnese inicial dados como: idade, medicamentos em uso tanto para tratamento da alopecia como para outras comorbidades, tempo de tratamento da APF, história ginecológica (ciclos menstruais, menopausa, uso de terapia de reposição hormonal), história familiar de AAG.

Em cada visita, foram avaliados também os seguintes dados: pressão arterial, dor, e grau de satisfação (avaliação subjetiva da paciente).

3.2.2 Pressão Arterial (PA)

Antes e após cada procedimento de microinfusão com dispositivo de tatuagem, independente do grupo, foram tomadas medidas de pressão arterial com a paciente sentada. Na chegada a paciente era acomodada e medida a pressão arterial, 10 a 15 minutos após a paciente entrar na sala.

Foi utilizado esfigmomanômetro auscultatório para medir a PA seguindo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (BARROSO et al., 2021). O dispositivo foi validado por empresa terceirizada de acordo com as condições do Inmetro/Ipem e as medidas realizadas de acordo com os protocolos padronizados (Anexo 2). A PA foi inicialmente medida nos dois braços e estabelecida por medição simultânea. Não havendo uma diferença > 15 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) entre os braços, prosseguiu-se todas as medidas no braço direito.

A pressão arterial era aferida visando avaliar nas pacientes submetidas ao procedimento de microinfusão com minoxidil uma possível queda dos valores de pressão arterial devido ao efeito anti-hipertensivo da medicação.

3.2.3 Escala de Dor

A avaliação do nível de dor é afetada por diversos fatores. Os guias de boas práticas sugerem que o estado de dor seja avaliado e documentado em diversos momentos da avaliação médica (WILLIAMSON; HOGGART, 2005).

A intensidade da dor não é o único fator na experiência efetiva da dor. A dor acontece dentro de um contexto. Na prática clínica e em muitas pesquisas a avaliação da dor é o único fator a ser considerado isoladamente.

A intensidade da dor é influenciada pela possível expectativa de duração e pelo ambiente, atitudes e confiança do paciente pelo profissional executante. Efeitos psicológicos e emocionais como medo, ansiedade e depressão podem afetá-la (WILLIAMSON; HOGGART, 2005).

As escalas de dor podem ser visuais, verbais ou numéricas (WILLIAMSON; HOGGART, 2005). Utilizamos uma escala numérica de dor para avaliar a sensação de dor durante o procedimento. Escalas de dor podem ser usadas comparativamente (HAWKER et al., 2011).

A avaliação numérica da dor pode variar de 11, 21 ou 101 pontos (WILLIAMSON; HOGGART, 2005). Uma escala de 11 pontos (escala visual analógica de dor), onde o zero é sem dor e o 10 a pior dor possível foi utilizada para avaliação da dor logo após a realização do procedimento (HE et al., 2022) (VOUTILAINEN et al., 2016) (Figura 8). A escala de dor foi mostrada graficamente ao paciente que verbalmente respondeu ao médico (WILLIAMSON; HOGGART, 2005) (HAWKER et al., 2011).

FIGURA 8 ESCALA VISUAL ANALÓGICA UTILIZADA PARA AVALIAÇÃO DA DOR REFERIDA PELO PACIENTE



3.2.4 Satisfação

O grau de satisfação subjetivo da paciente foi questionado na avaliação D90 (90 dias após a primeira sessão), momento correspondente a 30 dias após a última sessão. O grau de satisfação foi classificado de 0 a 3, conforme descrito no protocolo anexo. As pacientes que classificaram em 0 ou 1 foram consideradas para análise como não satisfeitas. As pacientes que classificaram como 2 ou 3 foram consideradas como satisfeitas.

3.3 INTERVENÇÕES: PROCEDIMENTOS REALIZADOS

Após avaliação clínica, foram realizados os procedimentos de forma padronizada em sala de procedimento disponível no SAM 4. Cada paciente incluída realizou 3 procedimentos e foi avaliada em 4 momentos. As pacientes não sabiam a qual dos dois grupos do estudo pertenciam.

No dia da inclusão da pesquisa (D0), foi realizada a primeira sessão do procedimento. No D30 foi realizada a segunda sessão, aproximadamente um mês após a primeira. No D60 foi realizada a terceira sessão, aproximadamente 2 meses

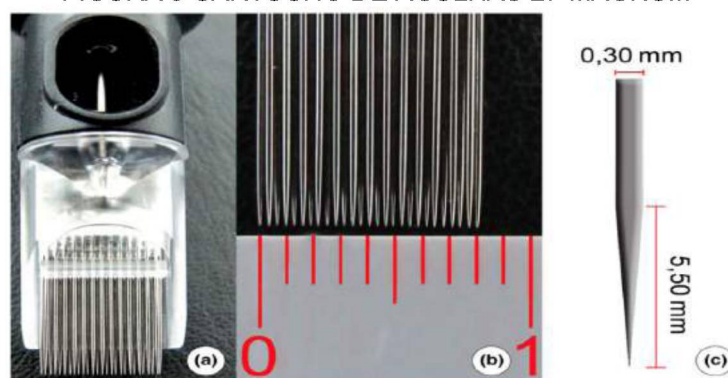
após a primeira sessão. As pacientes retornaram no D90, terceiro mês após a inclusão. A cada visita, foram realizadas avaliações clínicas, fotográficas, dermatoscópicas. Foi coletada amostra para avaliação histológica em D0 e D90.

Após os tratamentos trimestrais, as pacientes eram liberadas para retomarem seu seguimento em consultas trimestrais rotineiras no ambulatório de dermatologia. Alguns casos possuem avaliação clínica e dermatoscópica deste período (D180).

3.3.1 Microinfusão de Medicamentos com Dispositivo de Tatuagem

O procedimento foi realizado com equipamento de tatuagem (Cheyenne®) - registro ANVISA: 80281110016, posse do Serviço de Dermatologia. O corpo da máquina é ligado a uma fonte de energia e a uma biqueira, na qual o cartucho de agulhas (ANVISA registro: 80281110015) é acoplado. Foram utilizadas 27 microagulhas enfileiradas (27-Magnum), e o cartucho em que estão inseridas possibilita a aspiração de medicação que posteriormente é liberada durante o procedimento. O cartucho com agulhas era descartado após cada procedimento (Figuras 9, 10 e 11).

FIGURA 9 CARTUCHO DE AGULHAS 27-MAGNUM



FONTE: A AUTORA (2023).

FIGURA 10 EQUIPAMENTO PARA TATUAGEM CHEYENNE



FONTE: A AUTORA (2023).

FIGURA 11 PEÇA DE MÃO ONDE SERÁ ACOPLADO CARTUCHO DE AGULHAS, PROTEGIDA POR LUVA DESCARTÁVEL, IMEDIATAMENTE ANTES DO PROCEDIMENTO SER REALIZADO



FONTE: A AUTORA (2023).

No grupo 1 foi realizado o procedimento de microinfusão com utilização de soro fisiológico 0,9%, com as seguintes etapas: antissepsia de toda área a ser tratada com clorexidine alcoólico, colocação de campos delimitando a área a ser tratada, retirada da biqueira do envelope de esterilização com luva estéril, e acoplamento da sua extremidade distal ao equipamento Cheyenne® e da extremidade proximal ao cartucho com agulhas em fileiras de modelo 27 – Magnum. Um pequeno recipiente estéril foi utilizado para colocação da solução salina.

A frequência da máquina foi regulada em 60, e a medicação é aspirada do recipiente estéril para dentro do cartucho das agulhas, assim que entra em contato com as mesmas pelo próprio movimento produzido pela agulha em atividade. Foi realizado processo de microagulhamento e drug delivery realizando perfuração perpendicular à epiderme, com profundidade em 0,6 mm aproximadamente. Novas aspirações de medicação são necessárias à medida que ocorra o término da medicação contida no cartucho. O procedimento era finalizado quando se atingia o *endpoint* desejado e após tratamento de toda a área fronto-parietal e vértex do couro

cabeludo. O *endpoint* utilizado considerado ideal foi de um eritema leve homogêneo a orvalho sangrante leve, que surge após alguns segundos do microagulhamento (Figura 12). A higienização após o procedimento era realizada com gaze umedecida em soro fisiológico. Os cuidados após a sessão incluíam lavagem delicada com xampu neutro seis horas após o procedimento.

FIGURA 12 PROCEDIMENTO DE MICROINFUSÃO NO COURO CABELUDO COM DISPOSITIVO DE TATUAGEM, E ENDPOINT COM ORVALHO SANGRANTE LEVE



FONTE: A AUTORA (2012).

No grupo 2 foi realizado o mesmo procedimento descrito acima, com utilização de minoxidil 0,5%, solução estéril injetável (laboratório Centro Paulista de Desenvolvimento Farmacotécnico, liberação e regulamentação para produção de medicações injetáveis, São Paulo – SP).

3.4 AVALIAÇÃO GLOBAL DO COURO CABELUDO POR IMAGENS

Foram obtidas fotografias clínicas antes do início do tratamento (D0), antes de cada sessão de microagulhamento por dispositivo de tatuagem e após 3 meses de seguimento (D30, D60, D90). As fotografias clínicas foram padronizadas e realizadas pelo mesmo examinador com a câmera de um smartphone (iPhone Apple 11), sempre no mesmo local do ambulatório da Dermatologia, no SAM 4, com pano de fundo azul. Uma fonte de luz adicional, *ring light* portátil com tripé, foi utilizada para padronizar a iluminação do ambiente.

As pacientes tiveram seus cabelos repartidos de forma sagital e temporal lateral com quatro visões globais, avaliadas de forma frontal, posterior, lateral direita e lateral esquerda; totalizando 12 imagens (Figura 13).

FIGURA 13 VISÕES GLOBAIS AVALIADAS EM CADA ESTÁGIO DO TRATAMENTO



FONTE: A AUTORA(2023).

Para observação da região frontal, com o paciente sentado inicia-se realizando uma divisão central da risca do cabelo e com a cabeça do paciente a 90° do examinador, tendo uma visão frontal (posições F1, F2, F3) procedemos as fotografias:

- 1) paciente com olhar para a câmera (F1), com visualização da linha frontal e porção anterior da risca frontal;

- 2) inclinando a cabeça a 45° inferiormente (F2), com visualização da risca central, fronte e ponta nasal; e,
- 3) inclinando completamente a cabeça para baixo (F3), com visualização direta de toda a risca central, observação da ponta nasal, mas não da face. O paciente, mantendo a divisão central da risca do cabelo, vira-se de costas para o examinador e são obtidas três fotografias (P1, P2 e P3):
- 4) posição à 90° com o examinador (P1), observando repartido posterior;
- 5) inclinação da cabeça superiormente a 45° (P2), observando vértex e linha anterior; e,
- 6) inclinação completa para baixo (P3), observando região occipital.

Realiza-se outra divisão do cabelo na região em linha temporal direita ipsilateral às fotografias, e com o paciente lateralizado o corpo a 45° para a esquerda, realiza-se as fotografias nas posições:

- 7) cabeça a 90° em relação ao chão (LD1), observando região do recesso frontal direito;
- 8) cabeça a 45° para baixo (LD2), observando linha da frontal do recesso frontal direito até o vértex; e,
- 9) com inclinação completa inferiormente (LD3), observando região do vértex à direita.

Mudando o corpo do paciente para o lado direito a 45° da câmera, oposto ao da posição, realiza-se nova divisão do cabelo na região temporal esquerda e realiza-se as fotografias nas posições:

- 10) cabeça a 90° em relação ao chão (LE1), observando a região do recesso frontal esquerdo,
- 11) cabeça a 45° para baixo (LE2), observando a linha frontal do recesso frontal esquerdo à região do vértex à esquerda
- 12) com inclinação completa inferiormente (LE3), observando a região do vértex à esquerda.

As imagens obtidas foram pareadas em telas de apresentação e avaliadas cegamente em relação as fotos antes e após procedimento para definir qual imagem estava melhor ou se permaneciam iguais, por 3 dermatologistas experientes em tratamento de alopecias, conforme a Figura 14. A imagem F3 foi utilizada como ponto principal da avaliação e para aplicação da Escala de Sinclair.

Todas as imagens foram salvas em JPEG e posteriormente transferidas para uma tela de *power point* para avaliação sequencial de 3 avaliadores. As imagens foram classificadas conforme a escala de Sinclair para o grau de alopecia, utilizando a imagem do topo do couro cabeludo (F3), em D0, D30, D60, D90 e D180, quando disponível (Figura 14).

FIGURA 14 FOTOS CLÍNICAS EM POSIÇÃO F3



LEGENDA: MOSTRANDO A EVOLUÇÃO SEQUENCIAL EM D0, D30, D60, D90 E D180, DE UMA PACIENTE SUBMETIDA AO PROCEDIMENTO DE MICROINFUSÃO COM DISPOSITIVO DE TATUAGEM DO GRUPO COM SORO FISIOLÓGICO.

FONTE: A AUTORA (2023).

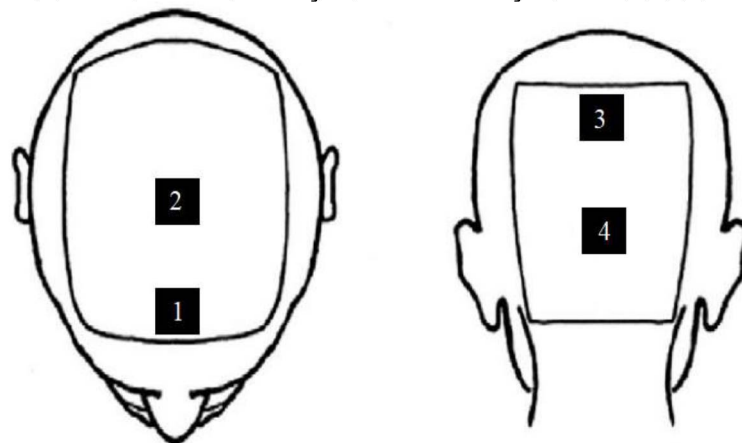
Para avaliação cega, foi utilizado um formulário Google para definir, entre as fotos antes e após procedimento (D0 e D90), qual imagem estava melhor ou se permaneciam iguais (diferença não detectável), em relação à cobertura do couro cabeludo. Os 3 avaliadores foram dermatologistas que participaram do estudo, mas não sabiam qual foto era D0 ou D90 e nem a que tipo de procedimento a paciente havia sido submetida.

3.5 VIDEODERMATOSCOPIA

As avaliações dermatoscópicas foram realizadas no ambulatório de Dermatologia, com videodermatoscópio Dinolite®, posse do Serviço de Dermatologia, e os registros fotográficos dermatoscópicos padronizados.

Imagens padronizadas com magnificação de 60x e 180x foram obtidas na linha sagital de 4 regiões do couro cabeludo: linha de implantação frontal, região central (ponto a 5 cm da linha de implantação frontal), vértex, occipital (Figura 15).

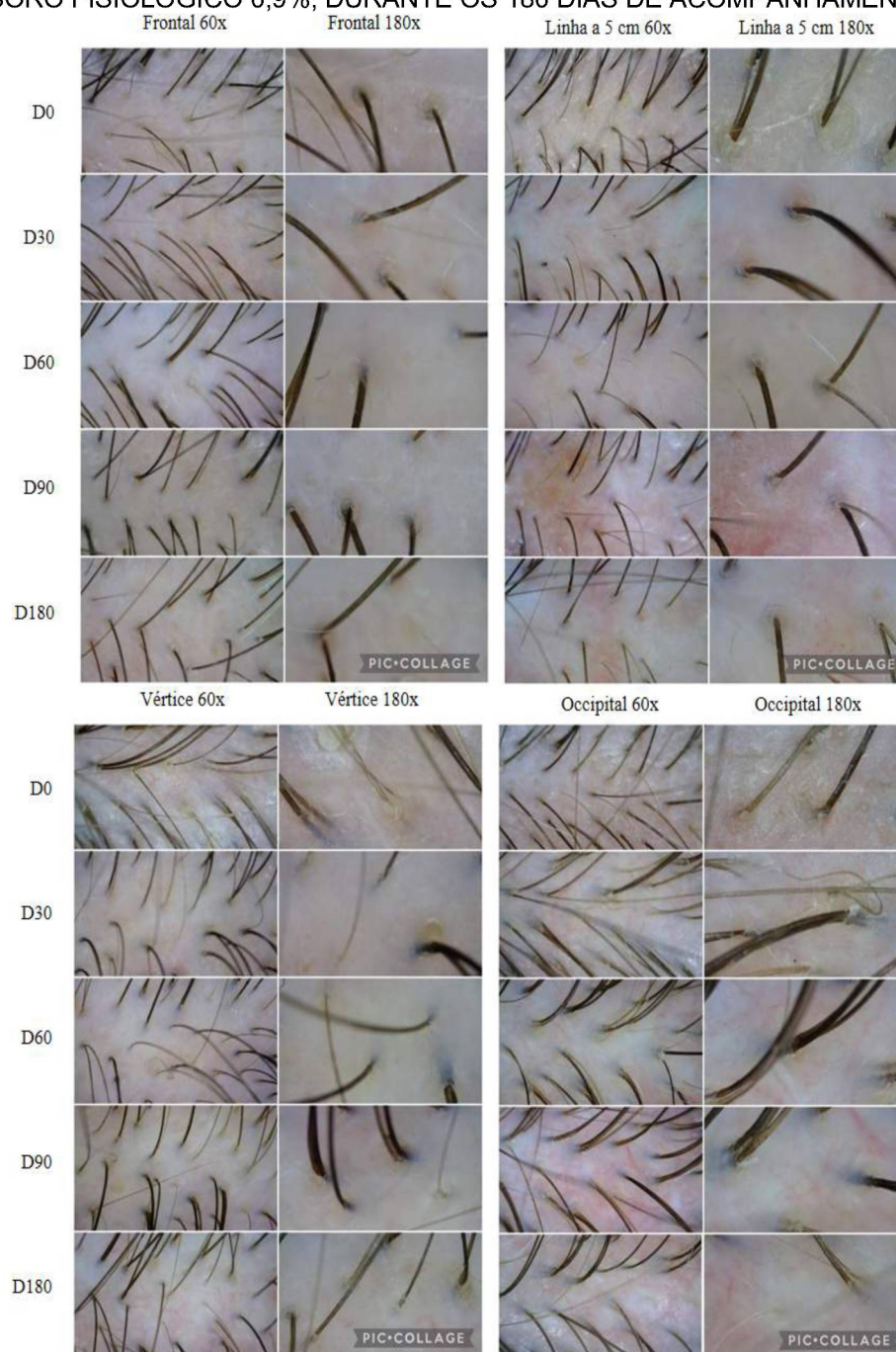
FIGURA 15 PADRONIZAÇÃO DA AVALIAÇÃO TRICOSCÓPICA



LEGENDA: 1) REGIÃO FRONTAL, 2) PONTO A 5 CM DA IMPLANTAÇÃO CAPILAR,
3) VÉRTEX, 4) OCCIPITAL.
FONTE: A AUTORA(2023).

O exemplo abaixo foi montado em aplicativo *pic.collage* para visualização de todas as imagens obtidas durante o acompanhamento de uma paciente, durante todo o protocolo de tratamento (Figura 16).

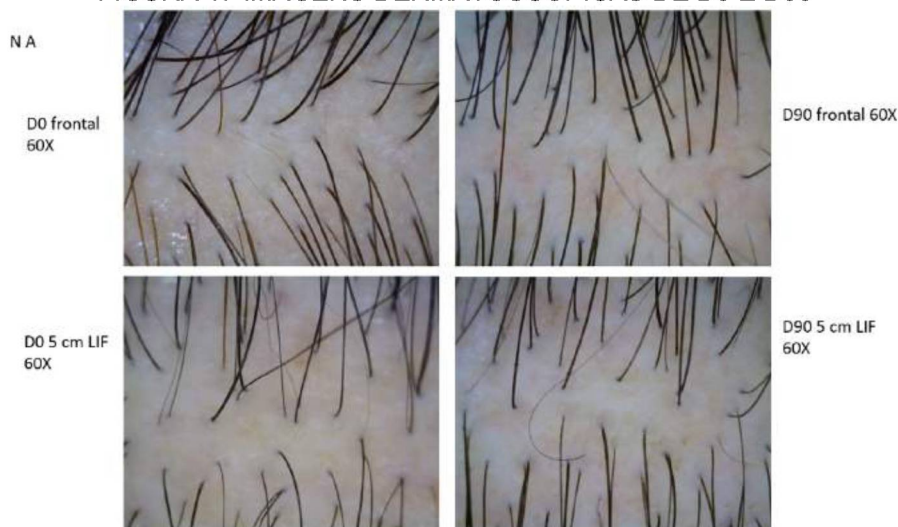
FIGURA 16 IMAGENS TRICOSCÓPICAS DE UMA MESMA PACIENTE, DO GRUPO MMP COM SORO FISIOLÓGICO 0,9%, DURANTE OS 180 DIAS DE ACOMPANHAMENTO



FONTE: A AUTORA (2023).

Para fins de avaliação de resultado, porém, todas as imagens foram salvas em JPEG e posteriormente transferidas para uma tela de Power Point para avaliação sequencial de 3 avaliadores, utilizando apenas as imagens da região frontal e a central (a 5 cm da linha de implantação frontal (LIF)) (Figura 17).

FIGURA 17 IMAGENS DERMATOSCÓPICAS DE D0 E D90



FONTE: A AUTORA (2023).

As imagens da região frontal e central foram escolhidas por serem as regiões com maior miniaturização e consequentemente, maior potencial de melhora após tratamento.

Os avaliadores foram dermatologistas que participaram do estudo, mas não sabiam que tipo de procedimento a paciente havia realizado.

A avaliação comparativa dermatoscópica foi realizada pelos 3 pesquisadores comparando D0 com D90, de forma cega, em formulário do Google. Cada imagem foi classificada pela escala modificada de Sinclair e comparada lado a lado para identificar se houve melhora, em relação à densidade e diâmetro dos fios. (Figura 18).

FIGURA 18 COMPARAÇÃO DE DUAS IMAGENS DERMATOSCÓPICAS EM FORMULÁRIO GOOGLE, SEM IDENTIFICAÇÃO, ONDE OS AVALIADORES ESCOLHERAM QUAL A MELHOR FOTO EM RELAÇÃO À DENSIDADE E DIÂMETRO DOS FIOS.

Escolha a melhor foto:

Lista suspensa

A B

1. A

2. B

3. Não é possível detectar diferença

FONTE: A AUTORA (2023).

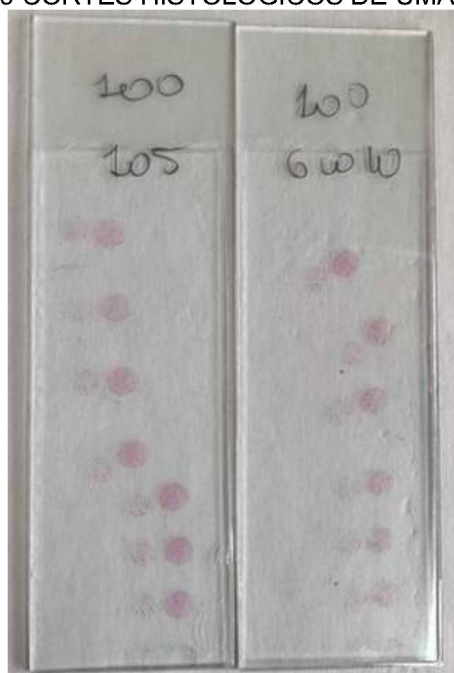
3.6 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

As biópsias foram realizadas sob anestesia local no ambulatório de Dermatologia, em todos os pacientes incluídos no estudo. No D0, foram coletadas duas amostras de couro cabeludo obtidas por *punch* 4mm, sob anestesia local. Uma amostra da região occipital foi obtida como área de controle, menos acometida pela APF. Outra amostra foi obtida da área central do couro cabeludo, a 5 cm da linha de implantação e a 1 cm à direita no D0 e 1 cm à esquerda no D90.

Foram obtidos fragmentos cilíndricos de 4 mm por *punch* descartável da marca Miltex®. As amostras foram colocadas em formalina (formol 10%) e encaminhados para cortes transversais padronizados por técnico especializado. Todos os cortes histológicos foram realizados simultaneamente ao final do estudo, portanto alguns ficaram mais tempo em conservação do que outros. A preparação das lâminas foi realizada por técnico experiente em cortes histológicos de couro cabeludo.

Os punches foram divididos ao meio transversalmente e cortados sequencialmente, de tal forma que cada lâmina continha aproximadamente 20-26 cortes (Figura 19). Foram realizados cortes histológicos transversais sequenciais da hipoderme à derme dispostos em 2 lâminas.

FIGURA 19 CORTES HISTOLÓGICOS DE UMA AMOSTRA



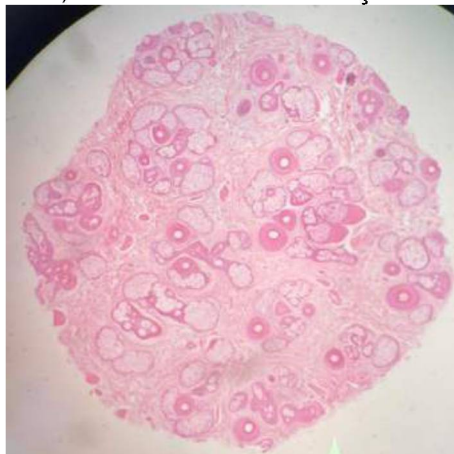
LEGENDA: CONTEM CORTES SEQUENCIAIS DISTRIBUÍDOS EM DUAS LÂMINAS, NESTE CASO 26 CORTES HISTOLÓGICOS FORAM COMPLETAMENTE AVALIADOS.

FONTE: A AUTORA (2023).

Na primeira fase da avaliação, as lâminas foram avaliadas de forma cega por dermatopatologista experiente. Foram avaliados: unidades foliculares totais, relação entre o número de folículos terminais e velo (T/V), número total de folículos, relação entre o número de folículos anágenos e não anágenos (telógenos, catágenos e unidades germinativas telógenas) (A/T), presença de glândula écrina dilatada, medida da glândula sebácea mais proeminente no corte histológico, medida transversal do músculo eretor do pelo mais proeminente.

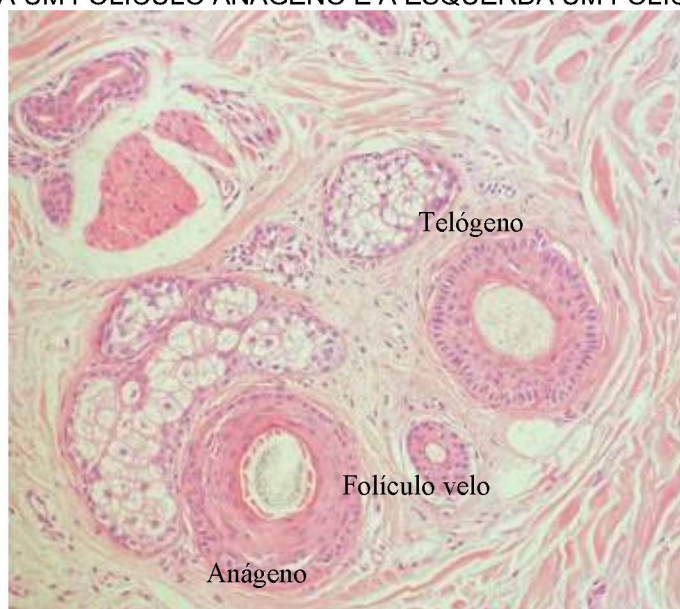
Inicialmente foram contadas visualmente as unidades foliculares e incluídas todas as que apareciam no corte histológico ao nível da derme média, mesmo que parcialmente (Figura 20). A seguir, foi contabilizado o número total de folículos e estes classificados em terminais e velo, no mesmo corte histológico da derme média. Foram considerados folículos terminais todos aqueles com bainha radicular interna menor que o diâmetro do pelo. Os folículos velo possuem bainha radicular interna maior que a espessura do pelo (Figura 21).

FIGURA 20 CORTE HISTOLÓGICO CORADO POR HE, EM MAGNIFICAÇÃO DE 10 X, AO NÍVEL DA DERME PROFUNDA PERMITINDO AVALIAÇÃO DAS UNIDADES FOLICULARES, DOS FOLÍCULOS TERMINAIS E VELOS, ALÉM DA CLASSIFICAÇÃO EM ANÁGENO OU NÃO (HE 10X)



FONTE: A AUTORA (2023).

FIGURA 21 UNIDADE FOLICULAR CONTENDO DOIS FOLÍCULOS TERMINAIS E UM FOLÍCULO VELO. À DIREITA UM FOLÍCULO ANÁGENO E A ESQUERDA UM FOLÍCULO TELÓGENO

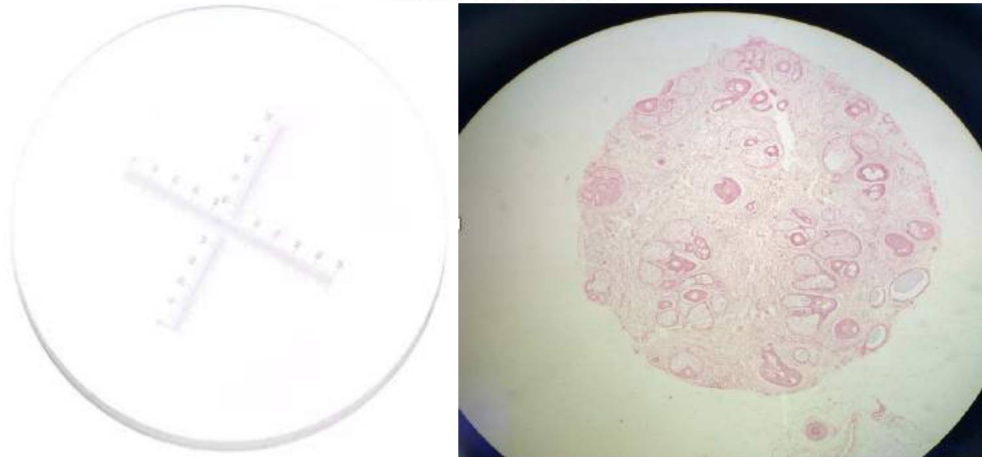


FONTE: A AUTORA (2023).

Os folículos foram então classificados em anágenos ou não-anágenos. Os anágenos são aqueles com bainha radicular bem formada. Para obtenção da relação anágenos/telógenos considerou-se telógenos todos aqueles folículos sem características típicas do folículo anágeno. Os não-anágenos incluíram os telógenos propriamente ditos, com bainha radicular interna totalmente queratinizada, as unidades germinativas telógenas, e os catágenos, mais raramente identificados nos cortes histológicos.

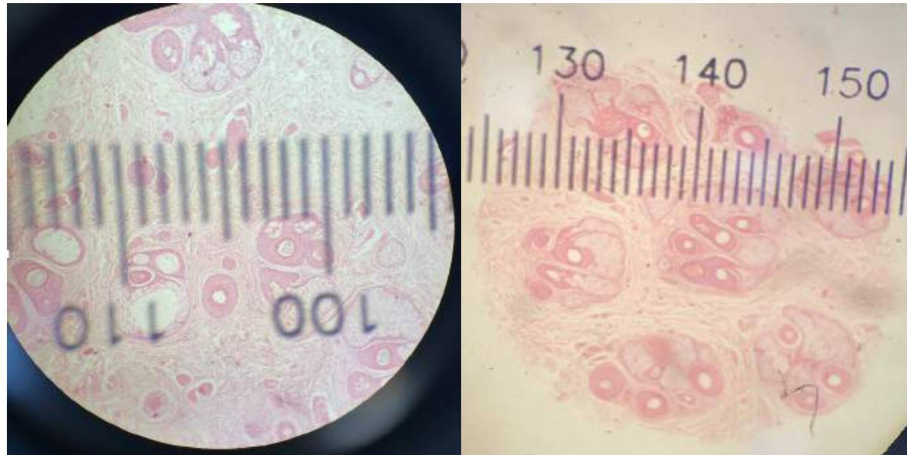
Finalmente, o perifolículo foi avaliado quanto à visualização ou não de glândulas écrinas dilatadas, além das medidas transversais no maior diâmetro da glândula sebácea e do músculo eretor do pelo mais proeminente dentre todos os cortes histológicos da amostra (Figuras 22 e 23).

FIGURA 22 A. RÉGUA MILIMETRADA PARA USO NAS MEDIÇÕES. B. PRESENÇA DE GLÂNDULA ÉCRINA DILATADA



FONTE: A AUTORA (2023).

FIGURA 23 A. MEDIDA TRANSVERSAL DO MÚSCULO ERETOR DO PELO MAIS PROEMINENTE. B. MEDIDA TRANSVERSAL DA GLÂNDULA SEBÁCEA MAIS PROEMINENTE



FONTE: A AUTORA (2023).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, os dados foram resumidos com o cálculo de medidas descritivas para as variáveis quantitativas (média, desvio padrão, mínimo e máximo) e construção de tabelas de frequência para as variáveis categóricas. Para comparação dos momentos foi aplicado o teste de Wilcoxon (momentos pré e pós-procedimento) ou o teste de Friedman (D0 x D30 x D60). Para comparação dos dois grupos foi aplicado o teste Qui-quadrado, para variáveis categóricas, ou o teste Mann-Whitney, para variáveis contínuas.

4. RESULTADOS

Das 24 pacientes incluídas, foram avaliadas 21 pacientes do ambulatório de Dermatologia do HC/UFPR, da seguinte forma:

- a. Grupo controle: procedimento de microinfusão com soro fisiológico através de dispositivo de tatuagem.
 - 10 casos com protocolo completo; e,
 - 2 casos excluídos no início do protocolo, portanto sem dados para avaliação.
- b. Grupo tratamento: procedimento de microinfusão com Minoxidil 0,5% através de dispositivo de tatuagem.
 - 10 casos com protocolo completo;
 - 1 caso com dados parciais (apenas com dados clínicos, sem histopatologia); e,
 - 1 caso excluído após realizar 2 sessões (dados não avaliados).

Foram coletados dados clínicos e realizados registros fotográficos antes de cada sessão e após a última sessão, bem como registros de dermatoscopia do couro cabeludo e biópsias, de acordo com o protocolo anexo e a descrição acima.

Dez pacientes completaram o protocolo proposto em cada grupo, com 3 sessões realizadas, e biópsia de couro cabeludo pós procedimento.

4.1 RESULTADOS DO GRUPO CONTROLE (MICROINFUSÃO COM SORO FISIOLÓGICO)

4.1.1 Dados clínicos

A Tabela 1 mostra as características gerais das pacientes que completaram o protocolo de pesquisa neste grupo.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CASOS NO GRUPO CONTROLE

Caso	Idade	Classificação SINCLAIR (grau de alopecia)	Comorbidades	Número de sessões	Satisfação (0-3)
1	59	2	Pós bariátrica	3	3
2	39	2	Asma, acne	3	3
3	37	2	Não	3	1
4	56	4	Não	3	3
5	42	4	Hipotireoidismo	3	3
6	59	5	Hipotireoidismo	3	3
7	41	2	Não	3	3
8	60	3	Hipotireoidismo	3	3
9	40	3	Não	3	2
10	36	3	Anemia perniciosa	3	2

FONTE: A AUTORA (2023).

As medicações de uso contínuo para tratamento da alopecia de padrão feminino estão descritas na Tabela 2.

TABELA 2 MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO NO GRUPO CONTROLE

Caso	Medicamentos para tratamento da alopecia	Outros medicamentos
1	Finasterida, Minoxidil tópico e oral	Zinco, Vitamina D, Vitamina B12, Biotina
2	Finasterida	Amitríptilina, Budesonida + Formoterol
3	Espironolactona e Minoxidil tópico	-
4	Minoxidil tópico	-
5	Espironolactona e Minoxidil tópico	Acetato de clormadinona e etinilestradiol; Levotiroxina
6	Finasterida e Minoxidil tópico	Levotiroxina
7	Finasterida e Minoxidil oral	Etinilestradiol e acetato de ciproterona
8	Espironolactona e Minoxidil tópico	Levotiroxina
9	Finasterida e Minoxidil tópico	-
10	Espironolactona e Minoxidil tópico	Vitamina B12, Sulfato Ferroso, Toxina botulínica

FONTE: A AUTORA (2023).

O uso da toxina botulínica no caso 10 deste grupo era realizado para tratamento de migrânea crônica, em aplicação em pontos na região occipital inferior e temporal, e não na área acometida pela APF.

A Tabela 3 mostra a frequência dos fototipos no grupo 1. Neste grupo, 90% dos casos foram classificados como fototipos 2 ou 3.

TABELA 3 DISTRIBUIÇÃO DOS FOTOTIPOS NOS CASOS DO GRUPO CONTROLE

FOTOTIPO	F	%
II	4	40,00
III	5	50,00
IV	1	10,00
TOTAL	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 4 mostra a classificação dos casos segundo o ciclo menstrual: 40% dos casos apresentavam-se na menopausa e 40% apresentavam ciclos menstruais regulares.

TABELA 4 CLASSIFICAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS CICLOS MENSTRUAIS NOS CASOS DO GRUPO CONTROLE

Ciclo menstrual	F	%
Menopausa	4	40,00
Irregular	2	20,00
Regular	4	40,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A idade variou de 36 a 60 anos, com média de 46,9 (Tabela 5).

TABELA 5 IDADE DOS CASOS NO GRUPO CONTROLE

	Média	n	DP	Mínimo	Máximo
Idade	46,9	10	10,18	36	60

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 6 mostra a distribuição dos casos do grupo controle classificados pelo grau de alopecia. 70% das pacientes apresentaram nível 2 ou 3 na escala Sinclair.

TABELA 6 CASOS DO GRUPO CONTROLE CLASSIFICADOS SEGUNDO A ESCALA DE SINCLAIR

Sinclair	F	%
2	4	40,00
3	3	30,00
4	2	20,00
5	1	10,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 7 mostra a frequência do uso do Minoxidil tópico nos casos deste grupo.

TABELA 7 USO DE MINOXIDIL TÓPICO NO GRUPO CONTROLE

Minoxidil tópico	f	%
Sim	8	80,00
Não	2	20,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 8 mostra a frequência do uso do Minoxidil oral nos casos do grupo controle.

TABELA 8 USO DE MINOXIDIL ORAL NO GRUPO CONTROLE

Minoxidil Oral	f	%
Sim	2	20,00
Não	8	80,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 9 mostra a frequência do uso de antiandrógenos neste grupo. Metade dos casos (50%) estavam utilizando finasterida e 40% utilizavam espironolactona.

TABELA 9 USO DE ANTIANDRÓGENOS NO GRUPO CONTROLE

Antiandrógenos	f	%
Finasterida	5	50,00
Espironolactona	4	40,00
Não	1	10,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

4.1.2 Pressão Arterial

Comparando os momentos pré procedimento e pós procedimento, não houve alteração significativa na pressão arterial.

A Tabela 10 demonstra os dados de pressão arterial, com os valores mínimo, máximo e média, comparando os momentos pré e pós procedimento.

TABELA 10 DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60)

PA	n	Média	Mínimo	Máximo	DP	p
PAS D0 pré	10	122.50	110.00	140.00	9.79	0,16
PAS D0 pós	10	125.10	110.00	140.00	10.91	
PAD D0 pré	10	79.50	70.00	100.00	8.96	0,28
PAD D0 pós	10	78.00	60.00	100.00	11.35	
PAS D30 pré	10	122.30	100.00	140.00	11.91	0,34
PAS D30 pós	10	125.50	110.00	140.00	9.56	
PAD D30 pré	10	82.00	70.00	100.00	9.19	0,86
PAD D30 pós	10	82.00	70.00	95.00	8.23	
PAS D60 pré	10	128.00	110.00	140.00	11.35	0,34
PAS D60 pós	10	131.00	120.00	150.00	11.01	
PAD D60 pré	10	82.50	70.00	100.00	9.79	1,00
PAD D60 pós	10	83.00	75.00	110.00	9.78	

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 11 demonstra os dados de pressão arterial, com os valores mínimo, máximo e média, comparando os momentos D0, D30 E D60. Houve alteração significativa apenas para a PAS pós-procedimento ($p=0,042$), com aumento significativo em D60.

TABELA 11 COMPARAÇÃO DE DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60), PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO

	n	Média	Mínimo	Máximo	DP	p
PAS D0 pré	10	122.50	110.00	140.00	9.79	0,28
PAS D30 pré	10	122.30	100.00	140.00	11.91	
PAS D60 pré	10	128.00	110.00	140.00	11.35	
PAS D0 pós	10	125.10	110.00	140.00	10.91	0,042
PAS D30 pós	10	125.50	110.00	140.00	9.56	
PAS D60 pós	10	131.00	120.00	150.00	11.01	
PAD D0 pré	10	79.50	70.00	100.00	8.96	0,62
PAD D30 pré	10	82.00	70.00	100.00	9.19	
PAD D60 pré	10	82.50	70.00	100.00	9.79	
PAD D0 pós	10	78.00	60.00	100.00	11.35	0,25
PAD D30 pós	10	82.00	70.00	95.00	8.23	
PAD D60 pós	10	83.00	75.00	110.00	9.78	

FONTE: A AUTORA (2023).

4.1.3 Dor

Em relação à análise da escala de dor, não houve diferença significativa entre as 3 avaliações ($p=0,47$) neste grupo (Tabela 12).

TABELA 12 COMPARAÇÃO DE DADOS DA ANÁLISE DA ESCALA DE DOR NOS MOMENTOS D0, D30 E D60

Avaliação	n	Média	Mínimo	Máximo	DP
D0	10	4.80	2.00	9.00	2.15
D30	10	5.90	3.00	8.00	1.66
D60	10	4.50	0.00	8.00	2.68

FONTE: A AUTORA (2023).

4.1.4 Satisfação

O grau de satisfação foi classificado de 0 a 3, conforme descrito no protocolo anexo. As pacientes que classificaram em 0 ou 1 foram consideradas para análise como não satisfeitas. As pacientes que classificaram como 2 ou 3 foram consideradas como satisfeitas. Neste grupo, apenas uma paciente não se mostrou satisfeita (Tabela 13).

TABELA 13 SATISFAÇÃO DAS PACIENTES APÓS A TERCEIRA SESSÃO

Satisfação D90	f	%
Sim	9	90,00
Não	1	10,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

4.1.5 Avaliação do Couro Cabeludo por Imagens

Os dados de avaliação global da melhora clínica através de imagens macroscópicas do couro cabeludo estão descritos na Tabela 14. Em 60% das pacientes foi detectada melhora clínica na análise das imagens de forma cega, por 3 avaliadores independentes.

TABELA 14 AVALIAÇÃO GLOBAL DA MELHORA CLÍNICA ATRAVÉS DE IMAGENS MACROSCÓPICAS.

Melhora	f	%
Indiferente	1	10,00
Não	3	30,00
Sim	6	60,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

4.1.6 Avaliação Dermatoscópica

A avaliação dermatoscópica, para fins de resultado, foi realizada em 2 pontos, linha de implantação frontal e a 5 cm da linha de implantação frontal (região central). (Tabelas 15 e 16).

TABELA 15 AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA LINHA DE IMPLANTAÇÃO FRONTAL

Dermatoscopia Frontal	F	%
Indiferente	4	40,00
Não	2	20,00
Sim	4	40,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

TABELA 16 AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL

Dermatoscopia Central	f	%
Indiferente	4	40,00
Não	3	30,00
Sim	3	30,00
Total	10	100

FONTE: A AUTORA (2023).

As Tabelas 17 e 18 mostram a análise combinada dos resultados da avaliação das imagens dermatoscópicas e resultados da avaliação de imagens clínicas. Nas tabelas, o termo “sim” foi utilizado quando houve diferença positiva nas imagens pré procedimento e pós procedimento; o termo “não”, quando houve piora; e “indiferente”, quando não houve alteração detectável.

TABELA 17 ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO CONTROLE

Dermatoscopia central				
Melhora clínica	Indiferente	Não	Sim	Total
Indiferente	0	0	1	1
%	0.00%	0.00%	33.33%	
Não	1	0	2	3
%	25,00%	0,00%	66,67%	
Sim	3	3	0	6
%	75,00%	100.00%	0,00%	
Total	4	3	3	10

FONTE: A AUTORA (2023).

TABELA 18 ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO FRONTAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO CONTROLE

Dermatoscopia frontal				
Melhora clínica	Indiferente	Não	Sim	Total
Indiferente	0	1	0	1
%	0.00%	50,00%	0,00%	
Não	2	1	0	3
%	50,00%	50,00%	0,00%	
Sim	2	0	4	6
%	50,00%	0,00%	100,00%	
Total	4	2	4	10

FONTE: A AUTORA (2023).

4.1.7 Análise Histológica

No grupo controle, não foi demonstrada alteração significativa, estatisticamente, nos parâmetros histológicos entre o momento pré e pós procedimento. Os dados são apresentados na Tabela 19.

TABELA 19 DADOS HISTOLÓGICOS

	Pré procedimento					Pós procedimento					
	n	Média	Mín.	Máx.	DP	n	Média	Mín.	Máx.	DP	p
Unidade folicular	10	12.40	8.00	15.00	2.32	10	11.90	7.00	15.00	2.33	0,29
Folículo terminal	10	19.00	6.00	35.00	10.66	10	20.30	7.00	42.00	12.01	0,61
Folículo Velo	10	12.60	4.00	26.00	7.12	10	11.60	4.00	18.00	5.58	0,51
Relação T/V	10	2.30	0.23	6.00	2.05	10	2.52	0.65	6.25	2.26	0,33
Folículos totais	10	31.60	14.00	42.00	9.42	10	31.90	14.00	52.00	11.89	0,86
Anágenos	10	29.60	12.00	42.00	10.47	10	28.80	14.00	47.00	10.78	0,95
Telógenos	10	2.00	0.00	6.00	1.89	10	3.10	0.00	5.00	2.02	0,31
Relação A/T	10	22.68	3.83	42.00	16.73	10	12.07	3.40	29.00	8.82	0,14
Glândula Écrina	10	0.30	0.00	1.00	0.48	10	0.30	0.00	1.00	0.48	1,00
Glândula Sebácea	10	0.45	0.30	0.70	0.15	10	0.40	0.30	0.60	0.09	0,14
Músculo EP	10	0.18	0.10	0.25	0.04	10	0.18	0.10	0.25	0.06	0,86
Folículos totais/UF	10	2.55	1.75	4.20	0.74	10	2.63	1.83	3.50	0.64	0,88

LEGENDA: A/T: ANÁGENO/TELÓGENO; T/V: TERMINAL/VELO; MÚSCULO EP: MÚSCULO ERETOR DO PELO; UF: UNIDADES FOLICULARES.

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 20 mostra a comparação dos casos que apresentaram melhora na avaliação das fotografias clínicas com os seguintes parâmetros histológicos: relação terminal/velo (T/V), folículos totais, relação anágeno/telógeno (A/T) e folículos terminais.

TABELA 20 HISTOLOGIA X CLÍNICA

	Relação T/V	Pré		Relação T/V	Pós	
	Média	n	DP	Média	n	DP
Melhora clínica						
Indiferente	6.00	1	0.00	0.72	1	0.00
Não	3.37	3	2.21	4.52	3	2.78
Sim	1.14	6	0.75	1.82	6	1.58
Total	2.30	10	2.05	2.52	10	2.26

	Folículos totais	Pré		Folículos totais	Pós	
	Média	n	DP	Média	n	DP
Melhora clínica						
Indiferente	35.00	1	0.00	31.00	1	0.00
Não	36.67	3	9.24	38.33	3	10.07
Sim	28.50	6	9.81	28.83	6	13.33
Total	31.60	10	9.42	31.90	10	11.89

	Relação A/T	Pré		Relação A/T	Pós	
Melhora clínica	Média	n	DP	Média	n	DP
Indiferente	34.00	1	0.00	6.75	1	0.00
Não	29.50	3	20.79	15.35	3	11.82
Sim	17.39	6	15.60	11.31	6	8.45
Total	22.68	10	16.72	12.07	10	8.82

	Folículo terminal	Pré		Folículo terminal	Pós	
Melhora clínica	Média	N	DP	Média	n	DP
Indiferente	30.00	1	0.00	13.00	1	0.00
Não	27.00	3	13.00	29.33	3	11.15
Sim	13.17	6	5.78	17.00	6	11.71
Total	19.00	10	10.66	20.30	10	12.01

FONTE: A AUTORA (2023).

4.2 RESULTADOS DO GRUPO MICROINFUSÃO DE MINOXIDIL 0,5%

4.2.1 Dados Clínicos

A Tabela 21 mostra as características gerais das pacientes que iniciaram o protocolo de pesquisa neste grupo. A paciente 2 terminou as 3 sessões, mas não realizou a biópsia final. Já a paciente 1 completou apenas 2 sessões e foi excluída do estudo por COVID-19.

TABELA 21 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CASOS NO GRUPO MINOXIDIL

Caso	Idade	Classificação SINCLAIR (grau de alopecia)	Comorbidades	Número de Sessões	Satisfação (0-3)
1	40	2	Não	2	-
2	56	4	Não	3	2
3	44	2	Não	3	3
4	56	4	HAS, Hipotireoidismo	3	3
5	62	3	Fibromialgia	3	3
6	60	4	Hipotireoidismo	3	2
7	52	3	HAS	3	2
8	43	2	Ansiedade	3	3
9	36	3	Anemia, Pós bariátrica	3	3
10	59	4	HAS, cistocele	3	1
11	59	3	Não	3	2
12	38	2	HAS	3	2

FONTE: A AUTORA (2023).

As medicações de uso contínuo para tratamento da alopecia de padrão feminino estão descritas na Tabela 22.

TABELA 22 MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO NO GRUPO MINOXIDIL

Caso	Medicamentos para tratamento da alopecia	Outros medicamentos
1	Espironolactona, finasterida e Minoxidil tópico	Etinilestradiol e acetato de ciproterona
2	Espironolactona e Minoxidil tópico	-
3	Minoxidil tópico	Levonorgestrel e etinilestradiol
4	Finasterida e Minoxidil tópico	Sinvastatina, Levonorgestrel, Levotiroxina, Atenolol, Budesonida
5	Finasterida e Minoxidil tópico	Codeína, Gabapentina, Bupropiona, Vitamina D, Cálcio, Paracetamol
6	Finasterida e Minoxidil tópico	Levotiroxina, Fluoxetina
7	Finasterida e Minoxidil tópico	Atenolol e Hidroclorotiazida
8	Espironolactona e Minoxidil tópico	Carbamazepina, Lítio, Fluoxetina, Clorpromazina
9	Espironolactona e Minoxidil tópico	Vitamina B12, Sulfato Ferroso
10	Dutasterida e Minoxidil tópico	Atenolol, Hidroclorotiazida, Oxibutinina
11	Minoxidil tópico	-
12	Espironolactona e Minoxidil tópico	Losartana

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 23 mostra a frequência dos fototipos neste grupo. A maioria dos casos (58%) foram classificados como fototipo 3.

Tabela 23 DISTRIBUIÇÃO DOS FOTOTIPOS NOS CASOS DO GRUPO MINOXIDIL

Fototipo	f	%
II	1	8,33
III	7	58,33
IV	4	33,33
Total	12	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 24 mostra a classificação dos casos segundo o ciclo menstrual: 40% dos casos apresentavam-se na menopausa e 40% apresentavam ciclos menstruais regulares.

TABELA 24 CLASSIFICAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS CICLOS MENSTRUAIS NOS CASOS DO GRUPO MINOXIDIL

Ciclo menstrual	f	%
Menopausa	7	58,33
Regular	5	41,67
Total	12	100

FONTE: A AUTORA (2023).

No grupo 2, a idade variou de 36 a 62 anos, com média de 50,42 (Tabela 25).

TABELA 25 IDADE DOS CASOS NO GRUPO MINOXIDIL

	Média	N	DP	Mínimo	Máximo
Idade	50,42	12	9,56	36	62

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 26 mostra a distribuição dos casos do grupo tratamento com minoxidil classificados pelo grau de alopecia. 66,67% dos pacientes apresentaram níveis 2 ou 3 na escala de Sinclair.

TABELA 26 CASOS DO GRUPO MINOXIDIL CLASSIFICADOS SEGUNDO A ESCALA DE SINCLAIR

Sinclair	F	%
2	4	33,33
3	4	33,33
4	4	33,33
Total	12	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 27 mostra a frequência do uso do minoxidil tópico nos casos deste grupo.

Tabela 27 USO DE MINOXIDIL TÓPICO NO GRUPO TRATAMENTO COM MINOXIDIL

Minoxidil tópico	f	%
Sim	12	100,00
Não	0	0,00
Total	12	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 28 mostra a frequência do uso do Minoxidil oral.

TABELA 28 USO DE MINOXIDIL ORAL NO GRUPO TRATAMENTO COM MINOXIDIL

Minoxidil oral	f	%
Sim	1	8,33
Não	11	91,67
Total	12	100

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 29 mostra a frequência do uso de antiandrógenos. Neste grupo, 33,3% das pacientes (n=4) estavam utilizando finasterida e 33,3% (n=4) utilizavam espironolactona. Um caso fazia uso combinado de finasterida + espironolactona e um caso utilizava dutasterida.

TABELA 29 USO DE ANTIANDRÓGENOS NO GRUPO MINOXIDIL

Antiandrógenos	f	%
Finasterida	4	33,33
Espironolactona	4	33,33
Espironolactona + Finasterida	1	8,33
Não	2	16,67
Dutasterida	1	8,33
Total	12	100

FONTE: A AUTORA (2023).

4.2.2 Pressão Arterial

No grupo do tratamento com minoxidil, houve diferença significativa apenas na avaliação no momento D60, com redução significativa para a pressão arterial diastólica (PAD) ($p=0,043$), comparando os momentos pré e pós procedimento.

A Tabela 30 demonstra os dados de pressão arterial, com os valores mínimo, máximo e média, comparando os momentos pré e pós procedimento.

TABELA 30 DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60), PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO

PA	n	Média	Mínimo	Máximo	DP	p
PAS D0 pré	12	125.00	100.00	150.00	16.65	
PAS D0 pós	12	126.50	105.00	150.00	13.64	0,68
PAD D0 pré	12	82.50	70.00	100.00	11.18	
PAD D0 pós	12	82.92	60.00	100.00	11.77	0,73
PAS D30 pré	12	125.75	100.00	160.00	18.30	
PAS D30 pós	12	125.00	100.00	160.00	17.32	0,67
PAD D30 pré	12	82.50	65.00	100.00	10.77	
PAD D30 pós	12	76.67	60.00	100.00	12.31	0,15
PAS D60 pré	11	126.82	110.00	160.00	14.88	
PAS D60 pós	11	125.45	110.00	170.00	18.23	0,61
PAD D60 pré	11	83.18	70.00	90.00	6.43	
PAD D60 pós	11	78.36	60.00	90.00	9.67	0,043

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 31 demonstra os dados de pressão arterial, com os valores mínimo, máximo e média, comparando os momentos D0, D30 E D60. Não houve alteração significativa para a pressão arterial durante as 3 avaliações.

TABELA 31 COMPARAÇÃO DE DADOS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA EM CADA MOMENTO (D0, D30 E D60), PRÉ E PÓS PROCEDIMENTO

	n	Média	Mínimo	Máximo	DP	p
PAS D0 pré	12	125.00	100.00	150.00	16.65	0,92
PAS D30 pré	12	125.75	100.00	160.00	18.30	
PAS D60 pré	11	126.82	110.00	160.00	14.88	
PAS D0 pós	12	126.50	105.00	150.00	13.64	0,78
PAS D30 pós	12	125.00	100.00	160.00	17.32	
PAS D60 pós	11	125.45	110.00	170.00	18.23	
PAD D0 pré	12	82.50	70.00	100.00	11.18	0,90
PAD D30 pré	12	82.50	65.00	100.00	10.77	
PAD D60 pré	11	83.18	70.00	90.00	6.43	
PAD D0 pós	12	82.92	60.00	100.00	11.77	0,38
PAD D30 pós	12	76.67	60.00	100.00	12.31	
PAD D60 pós	11	78.36	60.00	90.00	9.67	

FONTE: A AUTORA (2023).

4.2.3 Dor

Em relação à análise da escala de dor, não houve diferença significativa entre as 3 avaliações ($p=0,24$) (Tabela 32).

TABELA 32 COMPARAÇÃO DE DADOS DA ANÁLISE DA ESCALA DE DOR NOS MOMENTOS D0, D30 E D60

Avaliação	N	Média	Mínimo	Máximo	DP
D0	12	5.17	2.00	8.00	1.59
D30	12	5.33	2.00	9.00	2.27
D60	12	5.83	3.00	10.00	1.99

FONTE: A AUTORA (2023).

4.2.4 Satisfação

O grau de satisfação foi classificado de 0 a 3, conforme descrito no protocolo anexo. As pacientes que classificaram em 0 ou 1 foram consideradas para análise como não satisfeitas. As pacientes que classificaram como 2 ou 3 foram consideradas como satisfeitas. Neste grupo também apenas uma paciente não se mostrou satisfeita.

Em um caso não foi possível avaliar a satisfação em D90, pela exclusão do protocolo devido à infecção por COVID (Tabela 33).

TABELA 33 SATISFAÇÃO DAS PACIENTES APÓS A TERCEIRA SESSÃO

Satisfação D90	f	%
Sim	10	90,91
Não	1	9,09
Total	11	100

FONTE: A AUTORA (2023).

4.2.5 Avaliação do Couro Cabeludo por Imagens

Os dados de avaliação global da melhora clínica através de imagens macroscópicas do couro cabeludo estão descritos na Tabela 34. Em 36,3% dos casos, foi detectada melhora clínica na análise das imagens de forma cega, por 3 avaliadores independentes.

TABELA 34 AVALIAÇÃO GLOBAL DA MELHORA CLÍNICA ATRAVÉS DE IMAGENS MACROSCÓPICAS

Melhora	f	%
Indiferente	2	18,18
Não	5	45,15
Sim	4	36,36
Total	11	100

FONTE: A AUTORA (2023).

4.2.6 Avaliação Dermatoscópica

A avaliação dermatoscópica, para fins de resultado, foi realizada em 2 pontos, na região frontal e central (Tabelas 35 e 36).

TABELA 35 AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO FRONTAL

Dermatoscopia Frontal	f	%
Indiferente	2	18,18
Não	3	27,27
Sim	6	54,54
Total	11	100

FONTE: A AUTORA (2023).

TABELA 36 AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL

Dermatoscopia Central	f	%
Indiferente	1	9,09
Não	5	45,45
Sim	5	45,45
Total	11	100

FONTE: A AUTORA (2023).

As Tabelas 37 e 38 mostram a análise combinada dos resultados da avaliação das imagens dermatoscópicas e resultados da avaliação de imagens clínicas. Nas tabelas, o termo “sim” foi utilizado quando houve diferença positiva nas imagens pré procedimento e pós procedimento; o termo “não”, quando houve piora; e “indiferente”, quando não houve alteração detectável.

TABELA 37 ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO MINOXIDIL

Melhora clínica	Dermatoscopia central			Total
	Indiferente	Não	Sim	
Indiferente	0	2	0	2
%	0.00%	40.00%	0.00%	
Não	0	2	3	5
%	0.00%	40,00%	60,00%	
Sim	1	1	2	4
%	100,00%	20.00%	40,00%	
Total	1	5	5	11

FONTE: A AUTORA (2023).

TABELA 38 ANÁLISE COMBINADA DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO FRONTAL E DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS NO GRUPO MINOXIDIL

Dermatoscopia frontal				
Melhora clínica	Indiferente	Não	Sim	Total
Indiferente	0	1	1	2
%	0,00%	33,33%	16,67%	
Não	2	1	2	5
%	100,00%	33,33%	33,33%	
Sim	0	1	3	4
%	0,00%	33,33%	50,00%	
Total	2	3	6	11

FONTE: A AUTORA (2023).

4.2.7 Análise Histológica

No grupo tratamento com minoxidil, houve redução significativa de folículos terminais ($p=0,032$), do momento pré para o momento pós procedimento. Os dados mostraram ainda tendência de redução na relação anágeno/telógeno (A/T) ($p=0,07$) Os dados são apresentados na Tabela 39.

TABELA 39 DADOS HISTOLÓGICOS

	Pré					Pós					
	n	Média	Mín.	Máx.	DP	n	Média	Mín.	Máx.	DP	p
Unidade folicular	10	10.60	8.00	13.00	1.78	10	10.80	7.00	15.00	2.66	0,74
Folículo terminal	10	16.00	8.00	27.00	7.12	10	11.70	3.00	20.00	4.67	0,032
Folículo Velo	10	14.10	3.00	24.00	6.56	10	15.90	7.00	27.00	6.54	0,44
Relação T/V	10	1.85	0.48	8.33	2.36	10	0.90	0.17	1.89	0.56	0,28
Folículos totais	10	30.10	20.00	42.00	7.67	10	27.60	17.00	38.00	6.64	0,33
Anágenos	10	29.00	19.00	41.00	8.04	10	25.50	17.00	35.00	6.40	0,11
Telógenos	10	1.30	0.00	4.00	1.57	10	2.10	0.00	5.00	1.52	0,29
Relação A/T	10	24.35	4.75	41.00	13.37	10	14.16	3.60	25.00	7.07	0,07
Glândula Écrina	10	0.20	0.00	1.00	0.42	10	0.20	0.00	1.00	0.42	1,00
Glândula Sebácea	10	0.45	0.10	0.90	0.27	10	0.44	0.20	0.70	0.16	0,51
Músculo EP	10	0.18	0.10	0.35	0.08	10	0.16	0.05	0.20	0.05	0,55
Folículos totais/UF	10	2.82	2.22	3.50	0.39	10	2.67	1.75	4.86	0.89	0,17

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 40 mostra a comparação dos casos que apresentaram melhora na avaliação das fotografias clínicas com os seguintes parâmetros histológicos: relação Terminal /Velo (T/V), folículos totais, e relação Anágeno/Telógeno (A/T).

TABELA 40 HISTOLOGIA X CLÍNICA

	Relação T/V	Pré		Relação T/V	Pós	
Melhora clínica	Média	n	DP	Média	n	DP
INDIFERENTE	0.50	2	0.04	0.36	2	0.28
NÃO	2.90	4	3.68	0.88	4	0.42
SIM	1.47	4	0.58	1.19	4	0.65
Total	1.85	10	2.36	0.90	10	0.56

	Folículos totais	Pré		Folículos totais	Pós	
Melhora clínica	Média	n	DP	Média	n	DP
INDIFERENTE	27.00	2	5.66	23.00	2	2.83
NÃO	30.50	4	7.51	32.25	4	4.79
SIM	31.25	4	10.05	25.25	4	7.50
Total	30.10	10	7.67	27.60	10	6.64

	Relação A/T	Pré		Relação A/T	Pós	
Melhora clínica	Média	n	DP	Média	n	DP
INDIFERENTE	5.75	2	1.41	15.50	2	13.43
NÃO	30.25	4	7.63	12.13	4	1.54
SIM	27.75	4	13.60	15.52	4	8.85
Total	24.35	10	13.37	14.16	10	7.07

FONTE: A AUTORA (2023).

4.3 RESULTADOS DA COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS

4.3.1 Dados Clínicos

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à idade ($p=0,42$) (Tabela 41).

TABELA 41 MÉDIA DE IDADE NOS GRUPOS

Grupo	Média	n	DP	Mínimo	Máximo
1	46.90	10	10.18	36	60
2	50.42	12	9.56	36	62

FONTE: A AUTORA (2023).

Da mesma forma, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à escala Sinclair ($p=0,77$). Os grupos apresentaram-se homogêneos em relação ao grau de alopecia (Tabela 42).

TABELA 42 DISTRIBUIÇÃO DO GRAU DE ALOPECIA DOS CASOS NOS DOIS GRUPOS, SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE SINCLAIR

Sinclair	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
2	4	4	8
%	40.00%	33.33%	
3	3	4	7
%	30.00%	33.33%	
4	2	4	6
%	20.00%	33.33%	
5	1	0	1
%	10.00%	0.00%	
Total	10	12	22

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao fototipo ($p=0,43$). A tabela 43 mostra a frequência dos fototipos nos dois grupos.

TABELA 43 DISTRIBUIÇÃO DOS FOTOTIPOS NOS GRUPOS

Fototipo	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
II	4	1	5
%	40.00%	8.33%	
III	5	7	12
%	50.00%	58.33%	
IV	1	4	5
%	10.00%	33.33%	
Total	10	12	22

FONTE: A AUTORA (2023).

A Tabela 44 mostra a classificação dos casos segundo o ciclo menstrual. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,67$)

TABELA 44 CLASSIFICAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS CICLOS MENSTRUAIS

Ciclo Menstrual	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Menopausa	4	7	11
%	40.00%	53.33%	
Irregular	2	0	2
%	20.00%	0.00%	
Regular	4	5	9
%	40.00%	41.67%	
Total	10	12	22

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso de minoxidil tópico ($p=0,19$). A Tabela 45 mostra a frequência do uso da medicação nos dois grupos.

TABELA 45 COMPARAÇÃO DO USO DE MINOXIDIL TÓPICO NOS GRUPOS

Minoxidil tópico	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Sim	8	12	20
%	80.00%	100.00%	
Não	2	0	2
%	20.00%	0.00%	
Total	10	12	22

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso de minoxidil oral ($p=0,43$). A Tabela 46 mostra a frequência do uso da medicação nos dois grupos.

TABELA 46 COMPARAÇÃO DO USO DE MINOXIDIL ORAL NOS GRUPOS

Minoxidil oral	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Sim	2	1	3
%	20.00%	8.33%	
Não	8	11	19
%	80.00%	91.67%	
Total	10	12	22

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso de antiandrógenos ($p=0,80$). A Tabela 47 compara a frequência do uso de antiandrógenos nos dois grupos.

TABELA 47 COMPARAÇÃO DO USO DE ANTIANDRÓGENOS NOS GRUPOS

Antiandrógenos	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Finasterida	5	4	9
%	50.00%	33.33%	
Espironolactona	4	4	8
%	40.00%	33.33%	
NÃO	1	2	3
%	10.00%	16.67%	
Espironolactona + Finasterida	0	1	1
%	0.00%	8.33%	
Dutasterida	0	1	1
%	0.00%	8.33%	
Total	10	12	22

FONTE: A AUTORA (2023).

4.3.2 Pressão Arterial

A comparação entre PAS e PAD nos momentos D0, D30 e D60 está resumida na Tabela 48. A única alteração significativa ao longo das sessões foi para a PAS, medida pós-sessão, no grupo controle. Houve um aumento significativo em D60.

TABELA 48 PAS E PAD - COMPARATIVO DOS 3 MOMENTOS (D0, D30 E D60)

Grupo	p - valores			
	PAS PRÉ	PAD PRÉ	PAS PÓS	PAD PÓS
Controle	0.28	0.62	0.04	0.25
Minoxidil	0.92	0.90	0.78	0.38

FONTE: A AUTORA (2023).

4.3.3 Dor

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à dor no momento D0 ($p=0,58$). Também não houve diferença significativa entre os grupos quanto à dor em D30 ($p=0,54$) e nem no momento D60 ($p=0,31$) (Tabela 49).

TABELA 49 COMPARAÇÃO DE DADOS DA ANÁLISE DA ESCALA DE DOR NOS MOMENTOS D0, D30 E D60 ENTRE OS GRUPOS

DOR D0					
Grupo	Média	n	DP	Min.	Max.
Controle	4.80	10	2.15	2	9
Minoxidil	5.17	12	1.59	2	8
DOR 30					
Grupo	Média	n	DP	Min.	Max.
Controle	5.90	10	1.69	3	8
Minoxidil	5.33	12	2.27	2	9
DOR 60					
Grupo	Média	n	DP	Min.	Max.
Controle	5.50	10	2.68	0	8
Minoxidil	5.83	12	1.99	3	10

FONTE: A AUTORA (2023).

4.3.4 Satisfação

Na análise na satisfação após as três sessões, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,94$) (Tabela 50).

TABELA 50 COMPARAÇÃO DA SATISFAÇÃO DAS PACIENTES ENTRE OS GRUPOS APÓS A TERCEIRA SESSÃO

Satisfação	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Sim	9	10	19
%	90.00%	90.91%	
Não	1	1	2
%	10.00%	9.09%	
Total	10	11	21

FONTE: A AUTORA (2023).

4.3.5 Avaliação do Couro Cabeludo por Imagens

A comparação entre os grupos em relação aos dados de avaliação global da melhora clínica através de imagens macroscópicas do couro cabeludo está descrita na Tabela 51. No grupo controle (soro fisiológico), em 60% dos casos, foi detectada melhora clínica na análise das imagens de forma cega, por 3 avaliadores independentes. No grupo tratamento com minoxidil, a melhora foi observada em apenas 36,36%, sem diferença estatística na comparação ($p=0,55$).

TABELA 51 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS - AVALIAÇÃO GLOBAL DA MELHORA CLÍNICA ATRAVÉS DE IMAGENS MACROSCÓPICAS

Melhora clínica	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Não	3	5	8
%	30.00%	45.45%	
Sim	6	4	10
%	60.00%	36.36%	
Indiferente	1	2	3
%	10.00%	18.18%	
Total	10	11	21

FONTE: A AUTORA (2023).

4.3.6 Avaliação Dermatoscópica

A comparação da avaliação dermatoscópica entre os grupos, na região frontal e na região central estão descritas nas Tabelas 52 e 53. Não houve diferença significativa quanto aos dados de dermatoscopia frontal entre os grupos ($p=0,54$), nem em relação à região central ($p=0,25$).

TABELA 52 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS - AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO FRONTAL

Dermatoscopia frontal	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Indiferente	4	2	6
%	40.00%	18.18%	
Sim	2	3	5
%	20.00%	27.27%	
Não	4	6	10
%	40.00%	54.55%	
Total	10	11	21

FONTE: A AUTORA (2023).

TABELA 53 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS - AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE IMAGENS DERMATOSCÓPICAS NA REGIÃO CENTRAL

Dermatoscopia central	Grupo		Total
	Controle	Minoxidil	
Indiferente	4	1	5
%	40.00%	9.09%	
Não	3	5	8
%	30.00%	45.45%	
Sim	3	5	8
%	30.00%	45.45%	
Total	10	11	21

FONTE: A AUTORA (2023).

4.3.7 Análise Histológica

Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparação da variação pré e pós-procedimento dos diversos parâmetros histológicos entre os dois grupos. Não se observou nenhuma diferença significativa (Tabela 54).

TABELA 54 COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS GRUPOS PARA O EFEITO (VALOR PÓS - VALOR PRÉ): VARIÁVEIS DA HISTOLOGIA

	U	Grupo controle	Grupo Minoxidil	p
Unidade folicular	35.5	10	9	0.447
Folículo terminal	27.0	10	10	0.089
Folículo Velo	40.5	10	10	0.481
Relação T/V	25.0	10	10	0.063
Folículos totais	38.5	10	10	0.393
Anágenos	34.5	10	10	0.247
Telógenos	44.5	10	10	0.684
Relação A/T	47.0	10	10	0.853
Glândula Écrina	50.0	10	10	1.000
Glândula Sebácea	28.5	10	9	0.182
Músculo EP	39.0	10	9	0.661
Folículos totais/UF	33.0	10	9	0.356

FONTE: A AUTORA (2023).

As tabelas seguintes mostram a comparação entre os dois grupos em relação às variáveis histológicas pré-procedimento e pós-procedimento (Tabelas 55 a 56).

TABELA 55 UNIDADES FOLICULARES

Unidades foliculares pré						Unidades foliculares pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	12.40	10	2.32	8.00	15.00	1	11.90	10	2.33	7.00	15.00
Minoxidil	10.60	10	1.78	8.00	13.00	2	10.80	10	2.66	7.00	15.00

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de unidades foliculares pré-procedimento ($p=0,052$) ou pós-procedimento ($p=0,35$).

TABELA 56 FOLÍCULOS TERMINAIS

Folículos terminais pré						Folículos terminais pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	19.00	10	10.66	6.00	35.00	1	20.30	10	12.01	7.00	42.00
Minoxidil	16.00	10	7.12	8.00	27.00	2	11.70	10	4.67	3.00	20.00

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a folículos terminais pré procedimento ($p=0,63$) ou pós procedimento ($p=0,09$).

TABELA 57 FOLÍCULOS VELOS

Folículos velos pré						Folículos velos pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	12.60	10	7.12	4	26	1	11.60	10	5.58	4	18
Minoxidil	14.10	10	6.55	3	24	2	15.90	10	6.54	7	27

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto a folículos velos pré procedimento ($p=0,53$) ou pós procedimento ($p=0,25$).

TABELA 58 RELAÇÃO TERMINAL/VELO (T/V)

T/V Pré						T/V pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	2.30	10	2.05	0.23	6.00	1	2.52	10	2.26	0.65	6.25
Minoxidil	1.85	10	2.36	0.48	8.33	2	0.90	10	0.56	0.17	1.89

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à relação T/V pré procedimento ($p=0,48$) ou pós procedimento ($p=0,12$).

TABELA 59 FOLÍCULOS TOTAIS

Folículos totais pré						Folículos totais pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	31.60	10	9.42	14	42	1	31.90	10	11.89	14	52
Minoxidil	30.10	10	7.66	20	42	2	27.60	10	6.64	17	38

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de folículos totais pré procedimento ($p=0,63$) ou pós procedimento ($p=0,44$).

TABELA 60 FOLÍCULOS ANÁGENOS

Anágenos pré						Anágenos pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	29.60	10	10.47	12	42	1	28.80	10	10.78	14	47
Minoxidil	29.00	10	8.04	19	41	2	25.50	10	6.40	17	35

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à número de folículos anágenos pré procedimento ($p=0,85$) ou pós procedimento ($p=0,53$).

TABELA 61 FOLÍCULOS TELÓGENOS

Telógenos pré						Telógenos pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	2.00	10	1.89	0	6	1	3.10	10	2.02	0	5
Minoxidil	1.30	10	1.57	0	4	2	2.10	10	1.52	0	5

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de folículos telógenos pré procedimento ($p=0,35$) ou pós procedimento ($p=0,19$).

TABELA 62 RELAÇÃO A/T

A/T pré						A/T pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	22.68	10	16.73	3.83	42.00	1	12.07	10	8.82	3.40	29.00
Minoxidil	24.35	10	13.37	4.75	41.00	2	14.16	10	7.07	3.60	25.00

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à relação A/T pré procedimento ($p=0,14$) ou pós procedimento ($p=0,07$).

TABELA 63 GLÂNDULA ÉCRINA (GE) DILATADA

Grupo				Grupo			
GE dilatada pré	Controle	Minoxidil	Total	GE dilatada pós	Controle	Minoxidil	Total
Não	7	8	15	Não	7	8	15
%	70.00%	80.00%		%	70.00%	80.00%	
Sim	3	2	5	Sim	3	2	5
%	30.00%	20.00%		%	30.00%	20.00%	
Total	10	10	22	Total	10	10	20

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à presença de glândula écrina dilatada pré procedimento ($p=0,60$) ou pós procedimento ($p=0,60$).

TABELA 64 TAMANHO DA GLÂNDULA SEBÁCEA

Glândula sebácea pré						Glândula sebácea pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	0.45	10	0.15	0.30	0.70	1	0.40	10	0.09	0.30	0.60
Minoxidil	0.45	10	0.27	0.10	0.90	2	0.44	10	0.16	0.20	0.70

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tamanho da glândula sebácea pré procedimento ($p=0,97$) ou pós procedimento ($p=0,53$).

TABELA 65 TAMANHO DO MÚSCULO PILOERETOR

Músculo piloeeritor pré						Músculo piloeeritor pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	0.18	10	0.04	0.10	0.25	1	0.18	10	0.06	0.10	0.25
Minoxidil	0.18	10	0.08	0.10	0.35	2	0.16	10	0.05	0.05	0.20

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tamanho do músculo piloeeritor pré procedimento ($p=0,74$) ou pós procedimento ($p=0,43$).

TABELA 66 NÚMERO DE FOLÍCULOS POR UNIDADE FOLICULAR (UF)

Folículos totais/UF pré						Folículos totais/UF pós					
Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx	Grupo	Média	n	DP	Mín	Máx
Controle	2,55	10	0.74	1.75	4.20	1	2.63	10	0.64	1.83	3.50
Minoxidil	2.82	10	0.39	2.22	3.50	2	2.67	10	0.89	1.75	4.86

FONTE: A AUTORA (2023).

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de folículos totais por unidade folicular pré procedimento ($p=0,16$) ou pós procedimento ($p=0,97$).

4.3.8 Efeitos Adversos

No grupo controle (soro fisiológico), foi observado edema frontal, indolor em uma paciente. O edema foi transitório e de recuperação espontânea total em 48h. Não foram observados sinais inflamatórios.

No grupo minoxidil, nenhum caso apresentou edema.

Queixa de aumento de queda capilar esteve presente em 4 pacientes: 1 do grupo controle e 3 no grupo minoxidil.

Espirros esporádicos durante o procedimento foram observados em 5 pacientes do grupo controle e 4 pacientes do grupo minoxidil, sem outros sinais clínicos associados.

5. DISCUSSÃO

A cronicidade da APF e a sua refratariedade terapêutica têm um impacto negativo importante na qualidade de vida das mulheres, muitas vezes com impacto psicológico significativo, conduzindo à ansiedade e à depressão.

O principal objetivo do tratamento da APF é estabilizar e reverter o processo de miniaturização. Embora vários tratamentos já tenham sido propostos, em uma metanálise recente, apenas o minoxidil tópico acumulou nível de evidência adequado (VAN ZUUREN; FEDOROWICZ; SCHOONES, 2016).

Como tratamento adjuvante para APF, o microagulhamento é um procedimento relativamente novo e carece de padronização sobre os melhores dispositivos, frequência de aplicações, desfecho e número de sessões (FERTIG et al., 2018; MÜLLER RAMOS et al., 2023).

A microinfusão no couro cabeludo consiste em um procedimento de microagulhamento superficial, no qual agulhas descartáveis ligadas a um dispositivo de tatuagem são embebidas em medicamento e infundidas superficialmente na derme (ARBACHE et al., 2019; CORTEZ DE ALMEIDA; MELO; TOSTI, 2023). A profundidade das agulhas pode ser ajustada e diversos medicamentos podem ser utilizados dependendo do objetivo final do tratamento, como o minoxidil na AGA (CONTIN, 2016; CORTEZ DE ALMEIDA; MELO; TOSTI, 2023). As soluções medicamentosas a serem infundidas são estéreis e podem ser as mesmas normalmente utilizadas para mesoterapia. Seu uso foi descrito no tratamento de hipomelanose gutata idiopática (ARBACHE et al., 2018), alopecia androgenética (CONTIN, 2016) (KAKIZAKI et al., 2023) (RAGI et al., 2023), alopecia areata (BARLETTA; GASQUES, 2020) e psoríase (NOGUEIRA; BONAMIGO; HECK, 2023). O procedimento visa promover a infusão de medicamentos (drug delivery), independentemente do peso molecular, características químicas do meio (lipofílico ou hidrofílico), sangramento ou exsudação (ARBACHE et al., 2019). Além disso, promove estimulação com agulhas na epiderme e derme superficial, em mecanismo semelhante ao microagulhamento tradicional (MÜLLER RAMOS et al., 2023).

Embora o microagulhamento seja a intervenção adjuvante mais comum na prática clínica, pouco se sabe sobre até que ponto os folículos capilares são afetados (KAKIZAKI et al., 2023)(CONTIN, 2016) (CORTEZ DE ALMEIDA; MELO; TOSTI, 2023). Existem poucos dados sobre a técnica de microinfusão de medicamentos no

tratamento da APF. Além disso, faltam dados sobre o efeito dos medicamentos administrados na derme (KAKIZAKI et al., 2023).

Neste estudo, o procedimento de microinfusão no couro cabeludo foi comparado em dois grupos de pacientes, utilizando solução salina versus minoxidil 0,5%, para avaliar a segurança do procedimento, a efetividade na melhora da cobertura do couro cabeludo e a contribuição da entrega dérmica do minoxidil no resultado do procedimento. A técnica foi realizada como procedimento adjuvante no tratamento da APF. As diretrizes europeias para o tratamento da alopecia androgenética citam a importância de adicionar terapias físicas ou cirúrgicas adjuvantes, quando o tratamento padrão não é suficiente para o resultado esperado.(KANTI et al., 2018).

Em nosso estudo, a profundidade do microagulhamento foi de 0,6 mm. Conforme demonstrado por Kim et al., em um estudo do modelo de microagulhamento, o crescimento do cabelo variou de acordo com o tamanho das agulhas e o número de vezes que o dispositivo foi deslizado sobre a pele. Os ratos demonstraram maior crescimento de pelos com agulhas de 0,25 e 0,5 mm em movimentos repetidos 10 vezes (KIM et al., 2016). Em humanos, os estudos publicados referem comprimentos de agulha variáveis para tratamento de alopecias, geralmente entre 1mm e 1,5mm (CORTEZ DE ALMEIDA; MELO; TOSTI, 2023). No entanto, um estudo recente mostrou que o comprimento de agulhas de 0,6mm teve uma tendência em ser mais eficaz do que 1,2mm para estimular o aumento do número e espessura dos fios. (FAGHIHI et al., 2021).

Provavelmente, a profundidade ideal do microagulhamento para o tratamento da alopecia é aquela em que há estímulo suficiente do ciclo capilar e permite a administração adequada do medicamento (se for utilizado), sem causar trauma tecidual excessivo. Uma preocupação é que o trauma excessivo poderia induzir fibrose tecidual, interferindo de forma negativa no crescimento dos fios especialmente a longo prazo, além de dificultar um possível procedimento de transplante capilar no futuro, pela redução no suprimento sanguíneo local (MÜLLER RAMOS et al., 2023) (BASILIO; BRENNER; WERNER, 2022).

Apesar de sua popularidade, não existem protocolos padronizados para a técnica de microinfusão no couro cabeludo em tratamento de alopecia. O uso do Minoxidil através da técnica de microinfusão no couro cabeludo para tratamento da AAG é demonstrado em poucos estudos (CONTIN, 2016) (CORTEZ DE ALMEIDA;

MELO; TOSTI, 2023; RAGI et al., 2023), sem análise histopatológica ou grupo controle. Teoricamente, os benefícios da técnica combinam o estímulo do microagulhamento com os efeitos da administração dos medicamentos na derme (5).

5.1 DADOS GERAIS

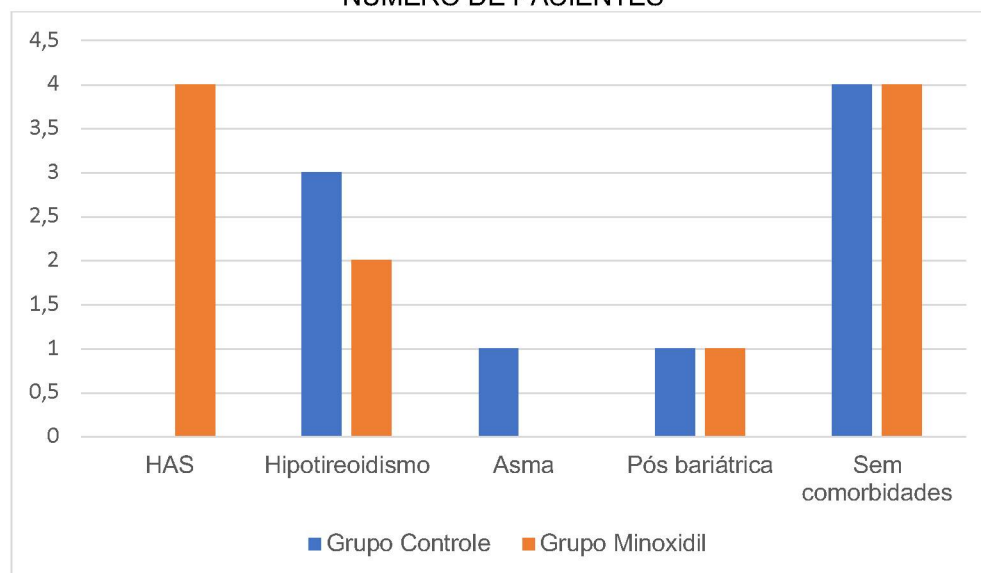
Os dois grupos foram homogêneos em relação à idade das pacientes, grau de alopecia segundo a escala de Sinclair, e uso de Minoxidil tópico ou oral e antiandrógenos. Também não houve diferença em relação ao fototipo.

Pacientes em menopausa foram mais frequentes no grupo 2, porém sem diferença estatística entre grupos.

Dessa forma, considera-se a população homogênea para fins de comparação entre os dois grupos.

O Gráfico 1 mostra a frequência das comorbidades entre os 2 grupos.

GRÁFICO 1 COMPARAÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS COMORBIDADES EM CADA GRUPO, EM NÚMERO DE PACIENTES

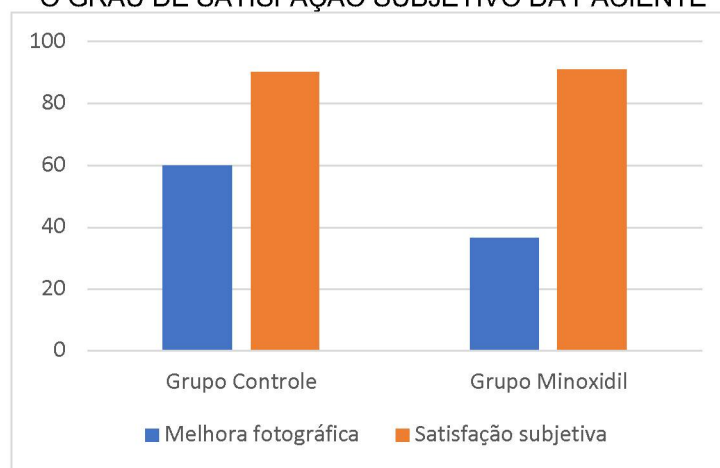


FONTE: A AUTORA (2023).

5.2 SATISFAÇÃO DAS PACIENTES

O grau de satisfação subjetivo da paciente foi questionado na avaliação D90 (90 dias após a primeira sessão), momento correspondente a 30 dias após a última sessão. Apenas uma paciente em cada grupo não se mostrou satisfeita. No entanto, é possível visualizar no Gráfico 2 a discrepância entre a avaliação objetiva das fotografias clínicas e o grau de satisfação subjetivo da paciente. Essa divergência pode estar relacionada ao questionamento das pacientes ter sido realizado diretamente pelas pesquisadoras envolvidas no estudo. Além disso, em uma doença crônica, a simples esperança de melhora pode ter influenciado neste resultado.

GRÁFICO 2 DISCREPÂNCIA ENTRE A AVALIAÇÃO OBJETIVA DAS FOTOGRAFIAS CLÍNICAS E O GRAU DE SATISFAÇÃO SUBJETIVO DA PACIENTE



FONTE: A AUTORA (2023).

5.3 AVALIAÇÃO DA COBERTURA DO COURO CABELUDO

Foi observada melhora na cobertura do couro cabeludo em 10 dos 21 pacientes (47,6%) que completaram as 3 sessões, através da avaliação global do couro cabeludo por fotografias macroscópicas. No grupo controle, um aumento na cobertura do couro cabeludo foi observado em 60% dos pacientes e no grupo minoxidil em apenas 36,6%. Não houve diferença estatística entre os 2 grupos neste parâmetro ($p=0,55$), provavelmente pelo tamanho da amostra (Figuras 24 e 25).

FIGURA 24 MELHORA NA COBERTURA DO COURO CABELUDO APÓS 3 SESSÕES DE MICROINFUSÃO COM SORO FISIOLÓGICO



FONTE: A AUTORA (2023).

FIGURA 25 MELHORA NA COBERTURA DO COURO CABELUDO APÓS 3 SESSÕES DE MICROINFUSÃO COM MINOXIDIL 0,5%



FONTE: A AUTORA (2023).

Kakizaki P. (2022) avaliou 26 pacientes do sexo masculino submetidos ao procedimento de microagulhamento para tratamento de alopecia androgenética. Em 12 pacientes o procedimento foi realizado com dispositivo tipo roller e em 14 pacientes com dispositivo de tatuagem, sem associação de medicamentos. Não foi observada melhora na cobertura do couro cabeludo nem na densidade capilar neste estudo, mas o procedimento foi considerado seguro, sem efeitos colaterais (KAKIZAKI et al., 2023). Este é o único estudo publicado até o momento em que a técnica de microagulhamento com dispositivo de tatuagem foi realizada com avaliação histopatológica. Porém, neste estudo, a contagem de fios foi realizada apenas na dermatoscopia e não foram utilizados medicamentos.

A diferença dos resultados do estudo citado em relação aos resultados desta pesquisa pode estar relacionada à manutenção do tratamento padrão para APF durante o protocolo, e à associação de minoxidil para drug delivery. Outros dados sugerem que o microagulhamento apresenta resultados terapêuticos positivos, principalmente quando combinado com minoxidil tópico (DHURAT et al., 2013b; FERTIG et al., 2018). Um ensaio randomizado comparou o microagulhamento combinado com Minoxidil a 5% ao minoxidil isolado e ao microagulhamento isolado. A terapia combinada mostrou efeitos terapêuticos superiores clinicamente, com maior regulação positiva da via Wnt/ β -catenina nas áreas tratadas (BAO et al., 2020).

O microagulhamento realizado com o dispositivo de tatuagem também atua de forma isolada como estímulo para o ciclo capilar. No grupo controle foi observada melhora na cobertura do couro cabeludo em maior percentual de pacientes do que no grupo com minoxidil, comprovando esse efeito. Achado semelhante já foi demonstrado em uma única publicação de 2016, quando foram relatados dois casos: um paciente tratado com microagulhamento utilizando dispositivo de tatuagem e utilizando minoxidil na mesma concentração (0,5%) e outro em que foi realizado apenas microagulhamento com o mesmo equipamento, sem medicação. Apesar da falta de documentação mais objetiva de melhora, houve resposta parcial e cosmeticamente satisfatória em ambos os pacientes, segundo o autor (CONTIN, 2016).

5.4 AVALIAÇÃO DERMATOSCÓPICA

A avaliação dermatoscópica foi realizada com magnificação de 60x, recomendada para avaliação capilar (RAKOWSKA et al., 2009). Para análise, foi utilizado como base o fundamento da escala derivada de Sinclair (KASPRZAK; SICIŃSKA; SINCLAIR, 2019). A espessura de cabelo acumulada (CHTD) leva em consideração dois parâmetros principais: a densidade capilar (número de fios/cm²) e o diâmetro dos fios. Neste estudo, não foi possível o uso de softwares automatizados para cálculo de diâmetro e densidade capilar nas imagens dermatoscópicas. Foi utilizado, portanto, método simples de observação das imagens dermatoscópicas padronizadas em um mesmo local do couro cabeludo, obtido por medidas e/ou referências anatômicas, conforme já descrito. A análise então foi realizada observando o conceito da melhora da CHTD, ou seja, redução da visualização do

couro cabeludo, refletindo a combinação da melhora da densidade capilar e/ou espessura dos fios (Figura 26).

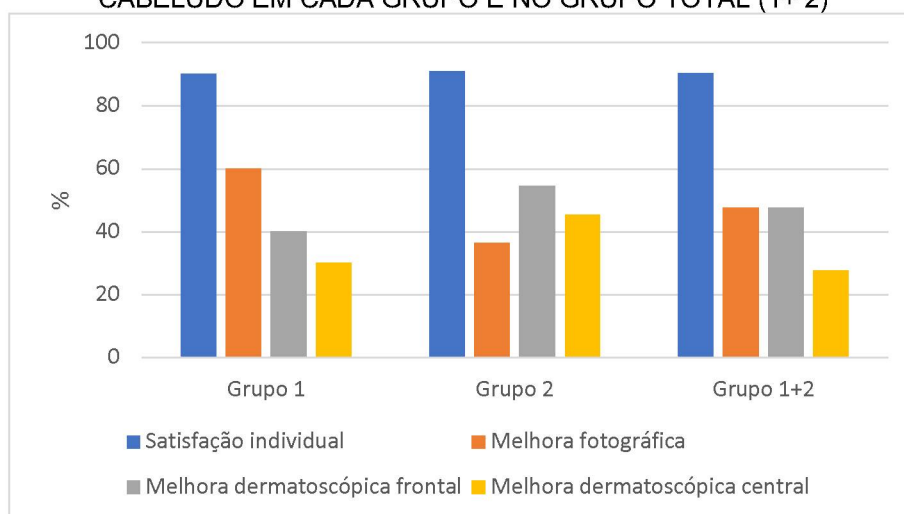
FIGURA 26 ANÁLISE DERMATOSCÓPICA MOSTRANDO A MELHORA DO DIÂMETRO E DENSIDADE DOS FIOS NO COURO CABELUDO EM D90



FONTE: A AUTORA (2023).

Houve maior correlação positiva (70%) entre a dermatoscopia frontal e as imagens fotográficas clínicas, em comparação à dermatoscopia central (ponto de 5 cm da linha de implantação frontal). Starace et al. (2020) também mostraram aumento maior no diâmetro dos fios na região frontal, em comparação à área do vértex na análise dermatoscópica, após sessões de microagulhamento em pacientes do sexo feminino, em protocolo semelhante (STARACE et al., 2020) (Gráfico 3).

GRÁFICO 3 CRITÉRIOS POSITIVOS DE EVIDÊNCIA DE MELHORA DA COBERTURA DO COURO CABELUDO EM CADA GRUPO E NO GRUPO TOTAL (1+ 2)

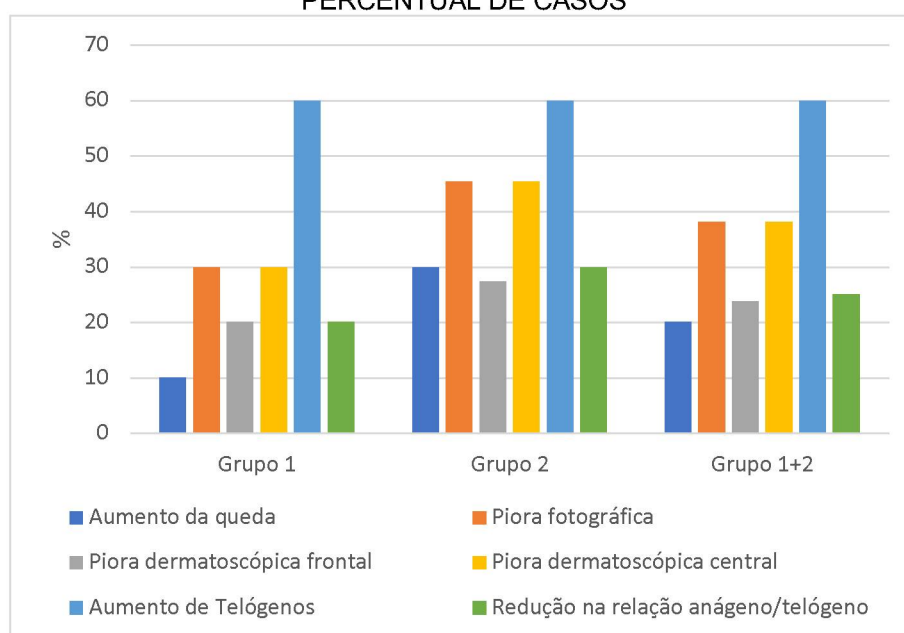


FONTE: A AUTORA (2023).

Além da maior correlação positiva (70%) entre a dermatoscopia frontal e as imagens fotográficas clínicas dos casos que melhoram, na análise dos casos em que

houve piora na cobertura do couro cabeludo, alguns pontos foram notáveis: no grupo 1 (controle), houve piora na dermatoscopia central em 30% dos casos, com correlação com a porcentagem de casos que pioraram clinicamente (30%). No grupo 2 (minoxidil), houve piora na dermatoscopia central em 45,45% dos casos, também com correlação com a porcentagem de casos que pioraram a cobertura do couro cabeludo (45,45%) (Gráfico 4).

GRÁFICO 4 EVIDÊNCIA DE PIORA DA COBERTURA DO COURO CABELUDO APÓS MICROINFUSÃO COM SORO FISIOLÓGICO OU MINOXIDIL POR DIVERSOS CRITÉRIOS, EM PERCENTUAL DE CASOS



FONTE: A AUTORA (2023).

Dessa forma, o ponto frontal parece ser mais sensível para recuperação dos fios nas mulheres, possivelmente porque nessa área há mais miniaturização e redução de densidade capilar na APF, e, portanto, maior potencial de melhora.

A dermatoscopia é um exame complementar que, reconhecidamente, detecta alterações de forma mais precoce do que o exame físico isolado. Em nossas pacientes, houve melhora em pelo menos uma imagem dermatoscópica (frontal ou central) em 7 pacientes no grupo 1 (70%) e 8 pacientes no grupo 2 (72%), portanto acima da taxa de melhora clínica nos dois grupos.

5.5 PRESSÃO ARTERIAL

No grupo controle, comparando os momentos pré e pós procedimento, não houve diferença significativa na pressão arterial. Já na comparação dos 3 momentos, houve alteração significativa apenas para a PAS pós-procedimento ($p=0,042$), com aumento significativo em D60 neste grupo.

Embora seja amplamente reconhecido que a dor pode elevar a pressão arterial agudamente devido a estímulos adrenérgicos, aumentando principalmente a pressão arterial sistólica, a hipótese de que a hipertensão está associada a uma sensibilidade reduzida à dor aguda ainda não é totalmente elucidada. Na chamada "hipoalgesia associada à hipertensão" ocorre uma relação inversa entre os níveis de pressão arterial em repouso e a sensibilidade à dor. Acredita-se que essa condição reflita o feedback homeostático que ajuda a restaurar os níveis de excitação na presença de estímulos dolorosos agudos. O aumento do limiar de dor e a redução da percepção dos estímulos dolorosos são mediados por um aumento das vias descendentes inibitórias. Essa atividade central pode estar associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial em pacientes hígidos (MCNEIL; MAZZEFFI; TANAKA, 2022).

No grupo minoxidil, comparando os momentos pré e pós procedimento, houve uma redução significativa da PAD, apenas na avaliação D60 ($p=0,043$). Neste grupo, esta queda pode ter sido devido à ação do minoxidil utilizado em microinfusão. A redução da pressão arterial ocorreu apenas no grupo 2 (Gráficos 5 e 6).

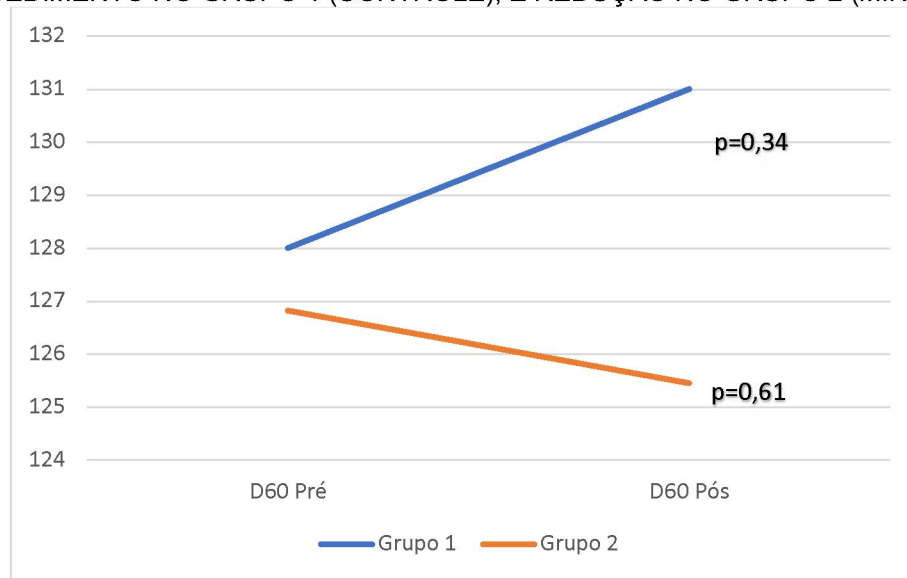
A ação anti-hipertensiva do minoxidil ocorre devido ao rápido relaxamento do músculo liso, por seu metabólito ativo que atua abrindo canais de adenosina sensível ao trifosfato e canais de potássio nos vasos das células musculares lisas, reduzindo a resistência arterial periférica. O efeito hipotensor do minoxidil tem um pico após 2 horas da administração oral, e sua meia-vida é de 4 horas (FLEISHAKER et al., 1989). O estudo recente de JIMENEZ-CAUHE J et al. mostrou uma redução tanto na pressão arterial sistólica quanto diastólica com efeito máximo após 2 horas da administração de minoxidil oral 5mg, confirmando esse dado (JIMENEZ-CAUHE et al., 2022).

Nesta pesquisa, a aferição da pressão arterial foi realizada antes e após o procedimento, o qual tinha duração aproximada de 40 minutos, portanto, dentro do intervalo do efeito hipotensor. Porém, provavelmente uma queda maior poderia ser

detectada se a pressão arterial fosse aferida novamente após 2 horas do procedimento.

Há documentação de ação sistêmica do minoxidil mesmo com aplicação tópica. LEENEN FH et al. documentaram aumento da frequência cardíaca e do volume diastólico final após uso de minoxidil tópico (LEENEN; SMITH; UNGER, 1988).

GRÁFICO 5 ELEVAÇÃO SIGNIFICATIVA DA PAS APÓS A TERCEIRA SESSÃO DO PROCEDIMENTO NO GRUPO 1 (CONTROLE), E REDUÇÃO NO GRUPO 2 (MINOXIDIL)



FONTE: A AUTORA (2023).

GRÁFICO 6 ELEVAÇÃO SIGNIFICATIVA DA PAD APÓS A TERCEIRA SESSÃO DO PROCEDIMENTO NO GRUPO 1, E REDUÇÃO SIGNIFICATIVA NO GRUPO 2



FONTE: A AUTORA (2023).

5.6 DOR

O grau de dor não diferiu entre os grupos ($p=0.31$). O grau de dor médio durante o procedimento variou de 4,5 a 5,9 em uma escala de 11 pontos(HE et al., 2022). Não foi utilizada anestesia para o procedimento, o que possibilitou a análise fidedigna do estímulo doloroso.

Este grau de dor, considerado moderado na escala, serve como parâmetro também para *endpoint* do procedimento na prática clínica.

5.7 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Histologicamente, os grupos eram homogêneos em relação ao número de folículos totais, folículos terminais, velos e número de folículos por unidade folicular pré procedimento.

No grupo controle (soro fisiológico), não foi demonstrada alteração significativa nos parâmetros histológicos entre o momento pré e pós procedimento.

Já no grupo tratamento com minoxidil, houve redução significativa de folículos terminais ($p=0,032$), do momento pré para o momento pós procedimento. Os dados mostraram ainda tendência de redução na relação anágeno/telógeno (A/T) ($p=0,07$) neste grupo. O trauma no couro cabeludo pode atuar como gatilho para o eflúvio telógeno e favorecer a ação de medicamentos, como minoxidil ou antiandrogênios orais, nas fases anágenas iniciais do ciclo capilar (KAKIZAKI et al., 2023). Através do estímulo do ciclo capilar, esse mecanismo também pode ser responsável pelos resultados do procedimento após alguns meses. Nesse raciocínio, a associação do tratamento clínico para APF provavelmente deverá contribuir para os resultados dos procedimentos de microinfusão no couro cabeludo.

No grupo do minoxidil, além do estímulo das microagulhas, a ação do medicamento pode ter induzido um eflúvio telógeno mais intenso do que no grupo controle, justificando a significativa redução de folículos terminais.

Comparando os resultados histopatológicos entre os dois grupos (variação pré e pós procedimento de cada parâmetro), houve tendência de diferença em folículos terminais ($p=0,089$) e relação T/V ($p=0.063$). Essas alterações estão em concordância com os dados clínicos. No grupo controle, a melhora da cobertura do

couro cabeludo foi observada em 60% das pacientes, enquanto no grupo com minoxidil em apenas 37%. No grupo controle, analisando apenas os pacientes que melhoraram clinicamente, houve um aumento, embora não significativo, nos folículos terminais e na relação T/V (Tabela 67).

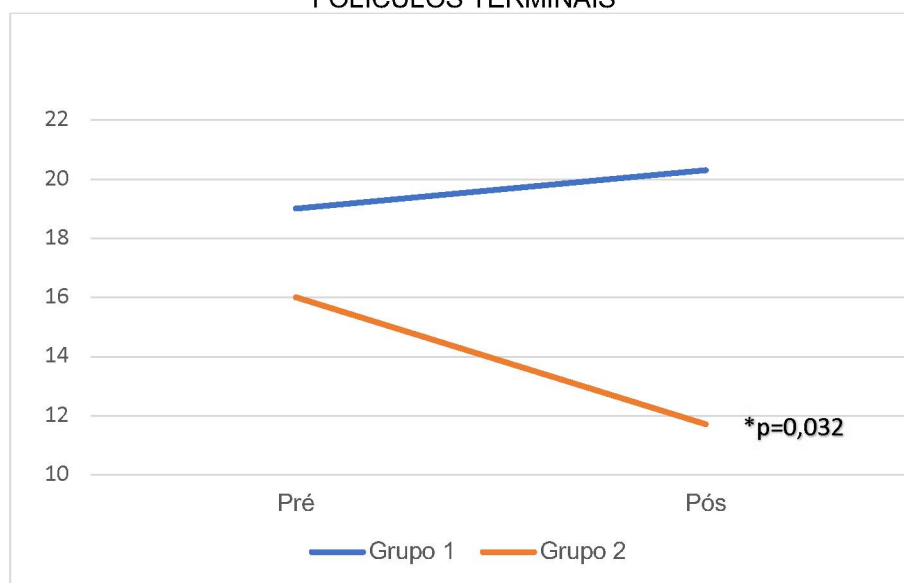
TABELA 67 DADOS DE VARIAÇÃO DE FOLÍCULOS TERMINAIS EM PACIENTES DO GRUPO CONTROLE, EM ANÁLISE COMBINADA COM A MELHORA CLÍNICA

Melhora clínica	Folículo terminal Pré			Folículo terminal Pós		
	Média	n	DP	Média	n	DP
Indiferente	30.00	1	0.00	13.00	1	0.00
Não	27.00	3	13.00	29.33	3	11.15
Sim	13.17	6	5.78	17.00	6	11.71
Total	19.00	10	10.66	20.30	10	12.01

FONTE: A AUTORA (2023).

O Gráfico 7 mostra a comparação entre os dois grupos em relação à variação dos folículos terminais, com aumento no grupo controle e redução significativa no grupo tratamento com minoxidil.

GRÁFICO 7 COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS GRUPOS EM RELAÇÃO À VARIAÇÃO DOS FOLÍCULOS TERMINAIS

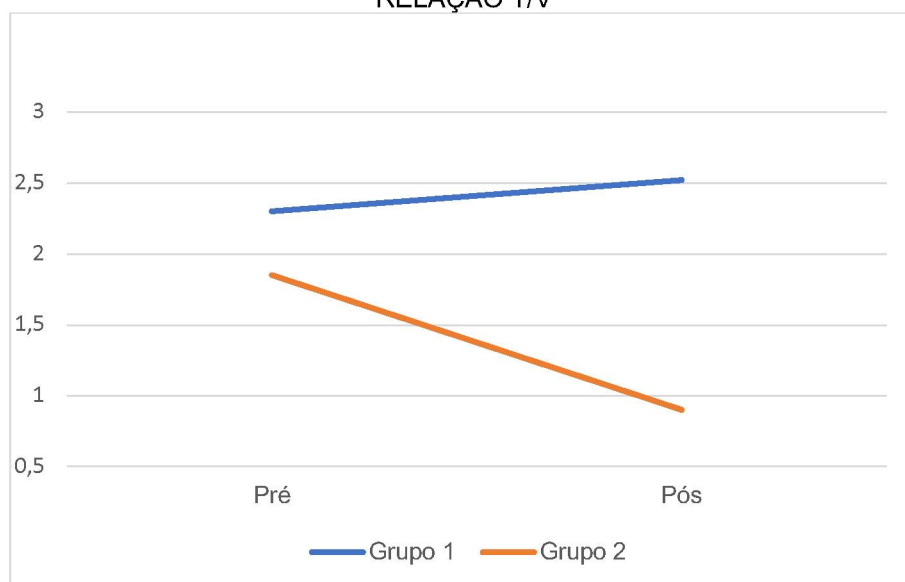


FONTE: A AUTORA (2023).

Embora as alterações nos parâmetros histopatológicos pós procedimento não tenham sido tão evidentes, a conversão de folículos velos em terminais pode ser o principal mecanismo responsável pelo aumento da cobertura do couro cabeludo nas

pacientes do grupo controle, evidenciado com a melhora fotográfica (fotos clínicas). Provavelmente o aumento de folículos velos que ocorreu no grupo minoxidil foi identificado na melhora da dermatoscopia, o que poderia justificar a divergência da baixa taxa de melhora da cobertura do couro cabeludo observada nas fotos clínicas nesse grupo. (Gráfico 8).

GRÁFICO 8 COMPARAÇÃO ENTRE OS DOIS GRUPOS EM RELAÇÃO À VARIAÇÃO DA RELAÇÃO T/V



FONTE: A AUTORA (2023).

5.8 ENTREGA DÉRMICA ESTIMADA DE MINOXIDIL

Neste estudo, foram utilizados em média 2 mL de minoxidil 0,5% em cada sessão. O minoxidil injetável não está disponível comercialmente no Brasil, portanto foi utilizada uma apresentação manipulada (Laboratório Centro Paulista). A densidade especificamente deste minoxidil estéril é 990.000 µg/mL (dado fornecido pelo laboratório).

Arbache et al. (2019) pesou segmentos de pele humana antes e depois de aplicar tinta preta com dispositivo de tatuagem para determinar a quantidade de tinta que realmente penetrou na pele após o microagulhamento. Em seguida, foi elaborado um algoritmo padronizado baseado na densidade do líquido. Neste estudo, a distribuição cutânea estimada de medicamentos (EDDD) foi calculada com base em um algoritmo padronizado; área tratada e densidade do medicamento injetado foram

considerados. Esse estudo também demonstrou que a administração de medicamentos pela técnica de microinfusão no couro cabeludo ocorre de maneira uniforme na derme superficial, além de não criar efeito de “massa”, o que reduz a chance de reações adversas locais (ARBACHE et al., 2019).

Em nosso estudo, de acordo com os cálculos, estimou-se que 0,19 mL de minoxidil foram entregues na derme usando uma técnica padrão (Quadro 3).

QUADRO 3 CÁLCULOS PARA ESTIMATIVA DA ENTREGA DÉRMICA DO MINOXIDIL, NESTE PROTOCOLO

	X = 990,000 µg/mL (densidade do Minoxidil)
Fórmula 1 - publicado por Arbach et al $\frac{1.271.460 \text{ µg/mL}}{990.000 \text{ µg/mL}} = \frac{1.175 \text{ µg/cm}^2}{Y \text{ µg/cm}^2}$ X (densidade do fármaco) µg/mL — Y µg/cm² (fármaco injetado/cm²)	Fórmula 1 $\frac{1.271.460 \text{ µg/mL}}{990.000 \text{ µg/mL}} = \frac{1.175 \text{ µg/cm}^2}{Y \text{ µg/cm}^2}$ Y = 914,89 µg/cm²
Fórmula 2 - regra de três para calcular quantos µg foram usados na área total tratada $\frac{Y \text{ µg}}{Z \text{ µg}} = \frac{1 \text{ cm}^2}{\text{total treated area (cm}^2\text{)}}$	Fórmula 2 $\frac{914,89 \text{ µg}}{Z \text{ µg}} = \frac{1 \text{ cm}^2}{208 \text{ cm}^2}$ Z = 190.297 µg
Fórmula 3 - regra de três para calcular quantos mL foram entregues na área total tratada $\frac{X \text{ µg}}{Z \text{ µg}} = \frac{1 \text{ mL}}{A \text{ mL}}$	Fórmula 3 $\frac{990.000}{190.297} = \frac{1 \text{ mL}}{A \text{ mL}}$ A = 0,19 mL

FONTE: A AUTORA (2023).

A taxa de absorção da solução tópica de minoxidil a 5% no couro cabeludo normal intacto é de 1,4% (GUPTA et al., 2022). A quantidade padrão de medicamento que um paciente utiliza diariamente é de 1mL, ou seja, a absorção é de 0,014 mL. Se considerarmos apenas uma intervenção, utilizando 2 mL de solução de minoxidil 0,5% por sessão, aproximadamente 10% é entregue na derme. Quando comparada à absorção tópica do minoxidil 5% - aproximadamente 1,4%, a microinfusão aumentou o total de medicação administrada na derme, neste protocolo. Isto demonstra a capacidade de entrega dérmica da técnica de microinfusão. Apesar da baixa concentração (0,5%) nas intervenções mensais, os resultados mostraram redução significativa de folículos terminais no grupo do minoxidil, em oposição ao grupo com

soro fisiológico, além de redução na pressão arterial neste mesmo grupo. No grupo controle, ao contrário, houve discreto aumento da pressão arterial em D60.

As variáveis de entrega dérmica da medicação no procedimento de microinfusão no couro cabeludo são a profundidade do microagulhamento, a área da superfície tratada, e a densidade da medicação. Dessa forma, é importante pontuar que a frequência das sessões do procedimento e a concentração da medicação certamente devem influenciar no resultado.

5.9 EFEITOS ADVERSOS

O edema frontal observado em um caso do grupo controle é um efeito adverso raro na microinfusão de medicamentos. Alguns casos de edema frontal já foram relatados após mesoterapia com minoxidil (MELO et al., 2022), e após aplicação tópica de minoxidil subsequente à mesoterapia (GÜNGÖR; KOCATÜRK; TOPAL, 2015), mas não há relatos após microinfusão de soro fisiológico. Neste caso, não foi realizada anestesia local e também não foi utilizado minoxidil. Além disso, as pacientes eram orientadas a retomar o uso de minoxidil tópico apenas 24 horas após o procedimento. A simples ação das agulhas pode ter sido responsável pelo desencadeamento do edema. Não houve prurido nem dor associados. A fisiopatologia não é bem compreendida, mas alguns elementos podem estar mais relacionados: grande quantidade de anestésicos locais, gravidade, variação da drenagem linfática no couro cabeludo e pacientes idosos, como já estudado em edema pós-operatório após transplante capilar (KERURE; PATWARDHAN, 2018).

A queixa de queda capilar foi mais frequente no grupo minoxidil, com correlação histopatológica. Nesse grupo, ocorreu uma redução de folículos terminais significativa e tendência de redução na relação A/T ($p=0,07$). O eflúvio telógeno induzido pelo minoxidil já é bem reconhecido: cerca de 18% dos pacientes que usam minoxidil tópico apresentam um aumento transitório na queda de cabelo nas primeiras semanas de tratamento (queda); isso ocorre devido ao encurtamento da fase telógena (BLUME-PEYTAVI et al., 2011). A manutenção do tratamento continua estimulando os novos fios em fase anágena. Esse estímulo do ciclo capilar é importante para o resultado de aumento de cobertura do couro cabeludo. Dessa forma, o aumento do número de sessões de microinfusão, e manutenção do tratamento clínico diário poderiam ser fatores importantes para resultado.

6. CONCLUSÕES

Neste estudo, não houve benefício do uso do minoxidil comparado ao uso de soro fisiológico para microinfusão no couro cabeludo. O uso de minoxidil 0,5% apresentou redução significativa de folículos terminais, neste protocolo.

Os riscos do procedimento devem ser informados ao paciente, especialmente o aumento da queda capilar. O eflúvio telógeno pode ser esperado após o procedimento, podendo ocorrer independente do uso de minoxidil. No entanto, o minoxidil pode atuar acelerando ainda mais o ciclo capilar, causando eflúvio telógeno mais intenso ou precoce. Um estudo com seguimento mais longo poderia ser útil para avaliar resultados tardios.

De acordo com os resultados do presente estudo, mesmo que nenhum medicamento seja infundido, as microlesões produzidas por um dispositivo de tatuagem podem ter efeito semelhante a outros dispositivos de microagulhamento, estimulando o ciclo capilar. Esse mecanismo foi observado através do aumento da cobertura do couro cabeludo que ocorreu nas pacientes do grupo controle, e que foi correlacionado com aumento da relação terminal/velo e de folículos terminais na histopatologia, embora não significativo.

A evidência de redução na pressão arterial no grupo do minoxidil demonstra que, além da entrega dérmica da medicação, pode haver também absorção e repercussão sistêmica após a microinfusão. Apesar de não ter havido maiores efeitos colaterais e nem queixas relacionadas a esta alteração, atenção deve ser dada a pacientes com alterações cardiovasculares antes da utilização de minoxidil em microinfusão, da mesma forma que no uso da medicação de forma sistêmica.

Outros estudos com amostras maiores são necessários para comprovar os resultados desta pesquisa e para estabelecer qual o protocolo ideal, especialmente frequência, número de sessões e concentração das medicações, para melhor eficácia.

Visto que atualmente há uma limitação no arsenal terapêutico para tratamento de alopecia de padrão feminino, os dados contribuem para entendimento de uma técnica utilizada com frequência como tratamento adjuvante na APF.

REFERÊNCIAS

- ADIL, A.; GODWIN, M. **The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology**, 2017.
- ARBACHE, S. et al. Activation of melanocytes in idiopathic guttate hypomelanosis after 5-fluorouracil infusion using a tattoo machine: Preliminary analysis of a randomized, split-body, single blinded, placebo controlled clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 1, p. 212–215, jan. 2018.
- ARBACHE, S. et al. How much medication is delivered in a novel drug delivery technique that uses a tattoo machine? **International Journal of Dermatology**, v. 58, n. 6, p. 750–755, 3 jun. 2019.
- ASHIQUE, K.; KALIYADAN, F. Clinical photography for trichology practice: Tips and tricks. **International Journal of Trichology**, v. 3, n. 1, p. 7, 2011.
- BAO, L. et al. Randomized trial of electrodynamic microneedle combined with 5% minoxidil topical solution for the treatment of Chinese male Androgenetic alopecia. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 22, n. 1, p. 1–7, 2 jan. 2020.
- BARLETTA, M.; GASQUES, L. Successful Treatment of Alopecia Areata Patches with Triamcinolone Acetonide Using MMP®: Report of 2 Cases. **Skin Appendage Disorders**, v. 6, n. 4, p. 229–234, 2020.
- BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021.
- BASILIO, F. M. A.; BRENNER, F. M.; WERNER, B. Microneedling for female pattern hair loss: case report and histopathological changes. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 14, 2022.
- BIRCH, M. P.; LALLA, S. C.; MESSENGER, A. G. Female pattern hair loss. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 383–388, jul. 2002.
- BLUME-PEYTAVI, U. 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. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 6, p. 1126–1134.e2, dez. 2011.
- BLUMEYER, A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 9, p. S1–S57, out. 2011.

CANFIELD, D. PHOTOGRAPHIC DOCUMENTATION OF HAIR GROWTH IN ANDROGENETIC ALOPECIA. **Dermatologic Clinics**, v. 14, n. 4, p. 713–721, out. 1996.

CHEN, X. et al. Dihydrotestosterone Regulates Hair Growth Through the Wnt/ β -Catenin Pathway in C57BL/6 Mice and In Vitro Organ Culture. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, 23 jan. 2020.

CONTIN, L. A. Male androgenetic alopecia treated with microneedling alone or associated with injectable minoxidil by microinfusion of drugs into the skin. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, 2016.

CORTEZ DE ALMEIDA, R. F.; MELO, D. F.; TOSTI, A. Scalp Microinfusion: A Novel Drug Delivery Technique for Hair Loss Treatment. **Skin Appendage Disorders**, v. 9, n. 2, p. 81–83, 2023.

DE LACHARRIÈRE, O. et al. Hair diameter diversity: a clinical sign reflecting the follicle miniaturization. **Archives of dermatology**, v. 137, n. 5, p. 641–6, maio 2001.

DELOCHE, C. et al. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia. **Archives of Dermatological Research**, v. 295, n. 10, p. 422–428, 31 mar. 2004.

DHURAT, R. et al. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: A pilot study. **International Journal of Trichology**, v. 5, n. 1, p. 6, 2013a.

DHURAT, R. et al. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. **International journal of trichology**, v. 5, n. 1, p. 6–11, jan. 2013b.

DIAS, M. F. R. G. et al. **Dermatologia das Alopecias e Estudo dos Cabelos**. [s.l.] Editora Clannad LTDA, 2021.

ELLER, M. G.; SZPUNAR, G. J.; DELLA-COLETTA, A. A. Absorption of minoxidil after topical application: effect of frequency and site of application. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 45, n. 4, p. 396–402, abr. 1989.

ERRICHETTI, E.; STINCO, G. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. **Dermatology and Therapy**, v. 6, n. 4, p. 471–507, 9 dez. 2016.

ESPAÑA, A.; SOLANO, T.; QUINTANILLA, E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 27, n. 1, p. 23–7, jan. 2001.

FAGHIHI, G. et al. Microneedling in androgenetic alopecia; comparing two different depths of microneedles. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 4, 2021.

FERRY, J. J.; SHEPARD, J. H.; SZPUNAR, G. J. Relationship Between Contact Time of Applied Dose and Percutaneous Absorption of Minoxidil From a Topical Solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, n. 6, p. 483–486, jun. 1990.

FERTIG, R. M. et al. Microneedling for the treatment of hair loss? **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 4, p. 564–569, abr. 2018.

FLEISHAKER, J. C. et al. The Pharmacokinetics of 2.5- to 10-mg Oral Doses of Minoxidil in Healthy Volunteers. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 29, n. 2, p. 162–167, fev. 1989.

FRANZ, T. J. Percutaneous absorption of minoxidil in man. **Archives of dermatology**, v. 121, n. 2, p. 203–6, fev. 1985.

GOREN, A. et al. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia. **Dermatologic Therapy**, v. 27, n. 3, p. 171–173, maio 2014.

GOREN, A. et al. The effect of topical minoxidil treatment on follicular sulfotransferase enzymatic activity. **Journal of biological regulators and homeostatic agents**, v. 32, n. 4, p. 937–940, 2018.

GÜNGÖR, S.; KOCATÜRK, E.; TOPAL, İ. Frontal edema due to topical application of %5 minoxidil solution following mesotherapy injections. **International Journal of Trichology**, v. 7, n. 2, p. 86, 2015.

GUPTA, A. K. et al. Minoxidil: a comprehensive review. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 33, n. 4, p. 1896–1906, 19 maio 2022.

GUPTA, A. K. et al. Low-Dose Oral Minoxidil for Alopecia: A Comprehensive Review. **Skin Appendage Disorders**, v. 9, n. 6, p. 423–437, 2023.

HALILOVIC, E. Trichoscopic Findings in Androgenetic Alopecia. **Medical Archives**, v. 75, n. 2, p. 109, 2021.

HARRIES, M. et al. Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss - The 'Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI)'. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 4, p. 667–676, abr. 2016.

HAWKER, G. A. et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short

Form-36 Bodily Pain Scale (SF. **Arthritis Care & Research**, v. 63, n. S11, p. S240–S252, nov. 2011.

HE, S. et al. Comparison of an Emoji-Based Visual Analog Scale With a Numeric Rating Scale for Pain Assessment. **JAMA**, v. 328, n. 2, p. 208, 12 jul. 2022.

JIMENEZ-CAUHE, J. et al. Before-after study with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring after the first dose of 5 mg oral minoxidil. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 87, n. 6, p. e235–e237, dez. 2022.

KAKIZAKI, P. et al. Efficacy and Safety of Scalp Microneedling in Male Pattern Hair Loss. **Skin Appendage Disorders**, v. 9, n. 1, p. 18–26, 2023.

KANTI, V. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 1, 2018.

KASPRZAK, M.; SICIŃSKA, J.; SINCLAIR, R. The Trichoscopy Derived Sinclair Scale: Enhancing visual assessment through quantitative trichoscopy. **Australasian Journal of Dermatology**, v. 60, n. 2, p. 134–136, 18 maio 2019.

KERURE, A.; PATWARDHAN, N. Complications in hair transplantation. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, v. 11, n. 4, p. 182, 2018.

KIM, Y. S. et al. Repeated Microneedle Stimulation Induces Enhanced Hair Growth in a Murine Model. **Annals of Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 586, 2016.

LEE, Y. B. et al. Effects of topical application of growth factors followed by microneedle therapy in women with female pattern hair loss: A pilot study. **The Journal of Dermatology**, v. 40, n. 1, p. 81–83, jan. 2013.

LEENEN, F.; SMITH, D.; UNGER, W. Topical minoxidil: cardiac effects in bald man. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 26, n. 4, p. 481–485, out. 1988.

LIMA, E. A. **Indução percutânea de colágeno por agulhas**. [s.l.] Guanabara Koogan, 2020.

LUDWIG, E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. **British Journal of Dermatology**, v. 97, n. 3, p. 247–254, set. 1977.

MCNEIL, J. S.; MAZZEFFI, M. A.; TANAKA, K. A. Less Pain, Less Blood Pressure. **Anesthesia & Analgesia**, v. 135, n. 2, p. e16–e17, 5 ago. 2022.

MELO, D. F. et al. Excellent response to mesotherapy as adjunctive treatment in male androgenetic alopecia. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 75–77, 8 jan. 2020.

MELO, D. F. et al. Frontal edema due to mesotherapy for androgenetic alopecia: A case series. **Dermatologic Therapy**, v. 35, n. 2, 13 fev. 2022.

MITEVA, M. **Hair Pathology with Trichoscopic Correlations**. Boca Raton: CRC Press, 2021.

MITEVA, M.; TOSTI, A. Hair and scalp dermatoscopy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 67, n. 5, p. 1040–1048, nov. 2012.

MOFTAH, N. et al. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 6, p. 686–693, jun. 2013.

MUBKI, T. et al. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 71, n. 3, p. 431.e1-431.e11, set. 2014.

MÜLLER RAMOS, P. et al. Female pattern hair loss: therapeutic update. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, mar. 2023.

NAEINI, F. F.; NAJAFIAN, J.; AHMADPOUR, K. Bleomycin Tattooing as a Promising Therapeutic Modality in Large Keloids and Hypertrophic Scars. **Dermatologic Surgery**, v. 32, n. 8, p. 1023–1030, ago. 2006.

NOGUEIRA, B. L.; BONAMIGO, R. R.; HECK, R. Elevation of transaminases after MMP® session with methotrexate for alopecia areata treatment – how much do we know about the risks of systemic absorption of the technique? **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 98, n. 3, p. 390–391, maio 2023.

NORWOOD, O. T. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). **Dermatologic Surgery**, v. 27, n. 1, 2001.

NOVAK, E. et al. Topically applied minoxidil in baldness. **International journal of dermatology**, v. 24, n. 2, p. 82–7, mar. 1985.

OCAMPO-GARZA, S. S. et al. **Micro needling: A novel therapeutic approach for androgenetic alopecia, A Review of Literature**. **Dermatologic Therapy**, 2020.

OLSEN, E. A. Female pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 45, n. 3, p. S70–S80, set. 2001.

OLSEN, E. A. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 48, n. 2, p. 253–262, fev. 2003.

PEREIRA, J. P. F. P. V. P. I. **Tratado de doenças do cabelo e do couro cabeludo - tricologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Dilivros, 2016. v. 1

RAGI, S. D. et al. Evaluation of hair regrowth after minoxidil and dutasteride tattooing in men with androgenetic alopecia. **JAAD International**, v. 12, p. 103–104, set. 2023.

RAKOWSKA, A. et al. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. **International Journal of Trichology**, v. 1, n. 2, p. 123, 2009.

RAMOS, L. D. et al. Dermoscopic findings in female androgenetic alopecia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 5, p. 691–694, out. 2012.

RAMOS, P. M. et al. Oral minoxidil bio-activation by hair follicle outer root sheath cell sulfotransferase enzymes predicts clinical efficacy in female pattern hair loss. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 34, n. 1, 11 jan. 2020.

RAMOS, P. M.; MIOT, H. A. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 4, p. 529–543, ago. 2015.

SACEDA-CORRALO, D. et al. Mesotherapy with dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia. **International Journal of Trichology**, v. 9, n. 3, p. 143, 2017.

SADEGHINIA, A.; SADEGHINIA, S. Comparison of the Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide and 5-Fluorouracil Tattooing for the Treatment of Keloids. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 1, p. 104–109, jan. 2012.

SAWAYA, M. E.; PRICE, V. H. Different Levels of 5 α -Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenetic Alopecia. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 109, n. 3, p. 296–300, set. 1997.

SHELLEY, W. B.; SHELLEY, E. D. Intralesional bleomycin sulfate therapy for warts. A novel bifurcated needle puncture technique. **Archives of dermatology**, v. 127, n. 2, p. 234–6, fev. 1991.

SOBHY, N. et al. Evaluation of the effect of injection of dutasteride as mesotherapeutic tool in treatment of androgenetic alopecia in males. **Our Dermatology Online**, v. 4, n. 1, p. 40–45, 2 jan. 2013.

STARACE, M. et al. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 21, n. 1, p. 69–84, 1 fev. 2020a.

- STARACE, M. et al. Preliminary results of the use of scalp microneedling in different types of alopecia. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 3, p. 646–650, 29 mar. 2020b.
- STEFANATO, C. M. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. **Histopathology**, v. 56, n. 1, p. 24–38, jan. 2010.
- UZEL, B. P. C. et al. Intradermal injections with 0.5% minoxidil for the treatment of female androgenetic alopecia: A randomized, placebo-controlled trial. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 1, 2021.
- VAN ZUUREN, E. J.; FEDOROWICZ, Z.; SCHOONES, J. Interventions for female pattern hair loss. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 10, 26 maio 2016.
- VAÑÓ-GALVÁN, S. et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 6, 2021.
- VAROTHAI, S.; BERGFELD, W. F. Androgenetic Alopecia: An Evidence-Based Treatment Update. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 15, n. 3, p. 217–230, 22 jul. 2014.
- VOUTILAINEN, A. et al. How to ask about patient satisfaction? The visual analogue scale is less vulnerable to confounding factors and ceiling effect than a symmetric Likert scale. **Journal of advanced nursing**, v. 72, n. 4, p. 946–57, abr. 2016.
- WHITING, D. A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 28, n. 5, p. 755–763, maio 1993.
- WILLIAMSON, A.; HOGGART, B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. **Journal of Clinical Nursing**, v. 14, n. 7, p. 798–804, ago. 2005.

ANEXO 1

Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa do Complexo Hospital de Clínicas (CHC)
da Universidade Federal do Paraná (UFPR) - CAAE 02452618.5.0000.0096.



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRATAMENTO DA ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO UTILIZANDO TÉCNICAS DE MICROAGULHAMENTO: ANÁLISE CLÍNICA, DERMATOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA DO COURO CABELUDO

Pesquisador: Flávia Machado Alves Basilio

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02452618.5.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.113.025

Apresentação do Projeto:

Encaminhamento de adequações ao projeto pós parecer do CEP.

Assim as características do projeto mantem-se como no parecer anterior.

Os dados referentes aos objetivos e risco e benefícios foram integralmente copiados do material encaminhado pelos pesquisadores e está destacado entre aspas.

Objetivo da Pesquisa:

"OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a segurança e a resposta clínica, através de dados histopatológicos e dermatoscópicos em pacientes submetidos ao tratamento de microagulhamento durante o seguimento de 6 meses.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Comparar os resultados de microagulhamento com dispositivo descartável tipo "roller" e utilizando máquina de tatuagem com e sem minoxidil em dois grupos de pacientes: com resposta limitada a outras terapias prévias e pacientes virgens de tratamento. "

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 3.113.025

"Já que há poucos dados na literatura disponíveis sobre evidências da eficácia do microagulhamento e métodos de drug delivery para tratamento de alopecia androgenética, a pesquisa proposta deve contribuir de modo significativo para elucidação de dados clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos para seguimento após os tratamentos propostos, além de possibilitar avaliação da segurança e eficácia dos procedimentos. Também poderá contribuir para o plano terapêutico dos pacientes, visto que atualmente há uma limitação no arsenal terapêutico para tratamento de alopecia de padrão feminino."

Riscos

"Alguns riscos podem estar relacionados ao estudo, tais como: dor ou desconforto no momento da anestesia para a biópsia, sangramento, cicatriz pequena no couro cabeludo, nos locais biopsiados. Outros riscos potenciais relacionados aos procedimentos são: dor ou desconforto no momento da anestesia para realização do microagulhamento com "roller", dor ou desconforto durante a realização do procedimento de MMP."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa demonstra-se relevante e importante para comparar métodos de avaliação de tratamento da alopecia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi reelaborado conforme as orientações do CEP tornando-o mais compreensivo para os participantes.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as adequações sugeridas foram realizadas, Sem pendências éticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 3.113.025

CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1232403.pdf	03/01/2019 10:46:18		Aceito
Outros	Carta_ao_CEP.pdf	03/01/2019 10:43:55	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_corrigido.docx	03/01/2019 10:08:45	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	03/01/2019 09:35:20	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_guarda_do_material_biologico.pdf	30/10/2018 13:47:40	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_responsabilidade_com_a_pesquisa.pdf	30/10/2018 13:47:18	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_confidencialidade.pdf	30/10/2018 13:45:18	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Qualificacao_de_todos_os_pesquisadores.pdf	30/10/2018 13:45:09	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_do_orientador.pdf	30/10/2018 13:44:55	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_uso_especifico_do_material_e_dados_coletados.pdf	30/10/2018 13:44:40	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_de_tornar_publico_os_resultados.pdf	30/10/2018 13:44:14	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Instituicao_e_Infraestrutura.pdf	30/10/2018 13:43:54	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Declaração de	declaracao_de_compromisso_dos_pesquisadores.pdf	30/10/2018	Flávia Machado	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 3.113.025

Pesquisadores	squisadores.pdf	13:43:26	Alves Basilio	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Ausencia_de_custos.pdf	30/10/2018 13:43:07	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Outros	Check_List.pdf	23/10/2018 18:47:58	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Outros	Carta_ao_Comite_de_Etica.pdf	23/10/2018 18:47:22	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/10/2018 09:52:22	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	16/10/2018 09:49:27	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/10/2018 09:35:42	Flávia Machado Alves Basilio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 15 de Janeiro de 2019

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

ANEXO 2

Formulário para coleta de dados

Nome:	Registro-HC:	
Idade:	Data de nascimento:	Profissão:
Telefone:	Data de Inclusão no estudo (D0):	

Cor dos cabelos: ☐ Preto; ☐ Castanho; ☐ Ruivo; ☐ Louro; ☐ Grisalho; ☐ Branco

Fototipo: I II III IV V VI

Etilismo ☐ Não ☐ Sim

Tabagismo ☐ Não ☐ Sim

Queixa principal: ☐ Queda de cabelo ☐ Cabelo sumindo ☐ Outra: _____

Data do diagnóstico: _____ **Tempo de acompanhamento:** _____

Extensão de acometimento: leve _____ moderado _____ acentuado _____ (____%)

Região afetada ☐ Frontal, Temporal ☐ D ☐ E, Parietal ☐ D ☐ E, ☐ Occipital, ☐ Vértex

Tratamentos em manutenção: _____

Satisfação com tratamentos: pouca _____ moderada _____ acentuada _____ (____%)

Comorbidades: _____

Medicamentos em uso: _____

Antecedentes gineco-obstétricos: () Gesta () Para () Aborto

Menstruação: ☐ Regular ☐ Irregular **Uso de ACO:** ☐ Não ☐ Sim Qual? _____

Menopausa ☐ Não ☐ Sim (____a)

Induzida: ☐ Não ☐ Sim - ☐ Ooforectomia ☐ Histerectomia ☐ Químico (Tamoxifeno)

Reposição hormonal: ☐ Não ☐ Sim Qual? _____

Exames: _____

História familiar AAG: ☐ Mãe ☐ Pai ☐ Irmão(ões) ☐ Irmã(s) ☐ Filhos

Classificação para inclusão no estudo: escala de Sinclair



Coleta de biópsias:

Biópsia inicial	Data:
Laudo:	

Biópsia de controle	Data:
Laudo:	

Intervenções e avaliações:

D0: 1ª Biópsia e 1ª Intervenção _____

D30: 2ª Intervenção _____

D60: 3ª Intervenção _____

D90: 2ª Biópsia e Reavaliação _____

D180: Reavaliação _____

Marcação para avaliação dermatoscópica

Localização	Aumento 60x	Aumento 180x
1 cm da LIF		
5 cm da LIF		
Vértice		
Protuberância occipital		

Fotos Clínicas

Posição	
Face	
Queixo no pescoço	
Occipital	
Perfil Direito	
Perfil Esquerdo	

Grau de Satisfação:

Classificar em:

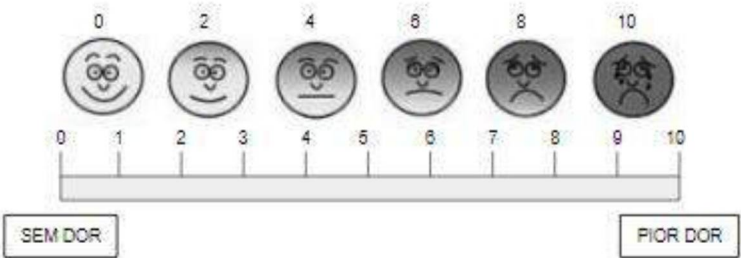
0 - Insatisfeita

1 - Pouco satisfeita

2 - Satisfeita

3 - Muito satisfeita

Grau de desconforto/Dor:



	Satisfação	Desconforto/Dor	Intercorrências	PA antes	PA depois
D0					
D30					
D60					
D90					
D180					

Anatomopatológico

Corte Transversal		
	Pré tratamento	Pós tratamento
Número de folículos		
Relação total terminal/velus		
Unidade germinativa telógena		
Trato cicatricial/fibroso		
Infiltrado inflamatório e localização		
Avaliação do colágeno		

Foliculite		
Número de fios anágenos		
Número de fios telógenos		
Outros padrões		

Dermatoscopia:

Dermatoscopia					
	D0	D30	D60	D90	D180
Campo de aumento					
Avaliação geral do couro cabeludo					
Número de folículos por área					
Densidade folicular					

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Flávia Machado Alves Basílio, Betina Werner, Fabiane Mulinari Brenner, Paola Cristina Vieira da Rosa Passos, Harielle Cristina Ladeia Asega e Karoline Furusho Pacheco, pesquisadoras da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando a Senhora, com diagnóstico de alopecia de padrão feminino, a participar de um estudo intitulado **“Tratamento da alopecia de padrão feminino utilizando técnicas de microagulhamento: análise clínica, dermatoscópica e histopatológica do couro cabeludo”**. A fim de melhorar as consequências da queda de cabelo e o aspecto rarefação capilar.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a segurança, a resposta clínica e a resposta histopatológica, através de análise de biópsias durante um período de 6 meses.

Caso a Senhora participe da pesquisa, será necessário comparecer **às 5 consultas médicas de acompanhamento, realizar os cuidados orientados pelas pesquisadoras, ser submetida a um total de 3 biópsias de 4 mm cada no couro cabeludo e ao tratamento de microagulhamento sob anestesia local. Também, serão realizadas fotografias em cada consulta, a fim de comparar os resultados.**

O microagulhamento é uma técnica que utiliza um rolinho ou máquina de tatuagem com microagulhas para fazer microperfurações no couro cabeludo.

Para tanto a Senhora deverá comparecer no SAM 4 do Hospital de Clínicas - UFPR (Rua General Carneiro, 181) para consultas médicas, preenchimento de questionário, realização de biópsias e de tratamento com microagulhamento, o que levará aproximadamente uma hora a cada visita realizada, **em 5 consultas, durante um período de seis meses até finalização do estudo.**

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

1

É possível que a Senhora experimente algum **desconforto durante anestesia local ou durante o procedimento de tratamento, sangramento e pequena cicatriz linear em torno de 4 mm nos locais biopsiados do couro cabeludo.**

Os benefícios esperados com essa pesquisa são melhora do aspecto da rarefação do cabelo, embora nem sempre a Senhora seja diretamente beneficiada por sua participação neste estudo.

As pesquisadoras Flávia Machado Alves Basílio, Betina Werner, Fabiane Mulinari Brenner, Paola Cristina Vieira da Rosa Passos, Harielle Cristina Ladeia Asega e Karoline Furusho Pacheco, responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que a Senhora possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo a por e-mail (karolfp@gmail.com / flavia_mab@yahoo.com.br / dra.paolapassos@gmail.com), telefone (3360-7899) em horário comercial 7:30 às 17:30 de segunda-feira a sexta-feira. Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados pelo telefone (Karoline - 41 999260300 / Flavia - 41 991915001 / Paola - 41 988741307).

Se a Senhora tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A Senhora poderá optar pelo tratamento padrão, alternativo ao que está sendo proposto. Este tratamento consiste em: minoxidil 5% tópico isolado, **de forma crônica, diária e por tempo indeterminado, com a intenção de melhora da**

Rubricas: Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

2

espessura do fio de cabelo, porém de resposta limitada ao longo do tempo. A sua participação neste estudo é voluntária e se a Senhora não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e/ou tratamento está garantido e não será interrompido caso a Senhora desista de participar do estudo.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas como médicos do serviço de dermatologia e enfermeira auxiliar do procedimento. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade. O material obtido, como questionários, fotografias, biópsias, será utilizado unicamente para esta pesquisa e será destruído ou descartado ao término do estudo, dentro de 10 anos.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa relacionadas ao procedimento, anestesia local e biópsias não são de sua responsabilidade e a Senhora não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação. **Os gastos relacionados ao deslocamento até as consultas médicas não serão ressarcidos.**

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código. **Ao assinar este termo, a senhora concorda com o uso de imagens registradas ao longo do estudo.**

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa

Rubricas: Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

3

receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome completo, legível do Participante e/ou Responsável Legal

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou seu representante legal para a participação neste estudo.

Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Curitiba, __/__/____