



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

**MESOTERAPIA COM DUTASTERIDA 0,1% *VERSUS* PLACEBO PARA
TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Aluna: Vitória Gandur Pigari

Coorientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Orientador: Prof. Dr. Paulo Müller Ramos

Botucatu – SP

2025

RESUMO

Introdução: A alopecia androgenética (AAG) é a principal causa de alopecia nos homens. As medicações aprovadas para AAG masculina atualmente no Brasil são a finasterida (FNT) e dutasterida (DT) orais e o minoxidil tópico (MT). O MT apresenta baixa adesão terapêutica no longo prazo e muitos pacientes não usam a FNT ou DT por receio dos possíveis efeitos adversos sistêmicos. A mesoterapia pode ser uma alternativa viável para oferecer altas concentrações do fármaco na área alvo (couro cabeludo), assim como minimizar a exposição sistêmica. Das diversas drogas que podem ser aplicadas na mesoterapia, a DT se sobressai devido a sua longa meia-vida, o que possibilitaria maior intervalo entre as aplicações.

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança da mesoterapia com DT 0,1% no tratamento da AAG masculina.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, paralelo e monocêntrico de seguimento longitudinal de 24 semanas. Serão selecionados 56 homens com idade entre 25-50 anos, divididos em dois grupos: grupo I – pacientes submetidos a mesoterapia com placebo e o grupo II - pacientes submetidos a mesoterapia com DT 0,1%. Cada participante realizará cinco sessões de mesoterapia no couro cabeludo com intervalos mensais. A avaliação da eficácia dos tratamentos será feita pela comparação do fototricograma feito imediatamente antes do tratamento e após 150 dias de tratamento (30 dias após a última sessão). O desfecho primário será a variação da contagem de fios terminais na área alvo. Os desfechos secundários serão a variação da contagem de fios totais na área alvo e melhora em escala fotográfica por avaliadores cegados. A aferição da absorção da DT e de possíveis efeitos sistêmicos será feita laboratorialmente pela dosagem sérica de di-hidrotestosterona e testosterona. Os participantes responderão questionários sobre função erétil, avaliada pelo escore IIEF-5 (International Index of Erectile Function), depressão, pela escala de depressão de Beck e dor do procedimento, avaliada por Escala Visual Analógica numerada de 0-10. Os resultados serão comparados entre os grupos e as diferenças serão consideradas significativas quando $p < 0,05\%$.

Resultados esperados: Espera-se que ocorra aumento na contagem de fios com boa tolerabilidade e perfil de segurança aceitável.

Palavras-chaves: alopecia androgenética, mesoterapia, dutasterida.

INTRODUÇÃO

Alopecia androgenética

Alopecia androgenética (AAG) é uma alopecia não cicatricial, potencialmente reversível, caracterizada pela miniaturização folicular progressiva em homens e mulheres predispostos geneticamente. É a principal causa de queda de cabelo em ambos sexos, com prevalência que aumenta com a idade. No público masculino, afeta 50% dos indivíduos com até 50 anos e 80% dos homens com 70 anos ou mais (1-4).

A AAG apresenta etiologia poligênica com diferentes prevalências entre grupos étnicos (1). A patogenia é elencada no papel dos andrógenos desde a observação de Hipócrates que eunucos não desenvolviam calvície (5).

O principal processo patogênico da AAG é a miniaturização folicular, marcada pela conversão de cabelos terminais em fios mais finos, curtos e menos pigmentados (2). O ciclo biológico dos folículos pilosos não é sincronizado entre as unidades foliculares adjacentes, assumindo comportamento de mosaico no couro cabeludo e é dividido didaticamente em três fases: anágena (fase de crescimento), catágena (regressão) e telógena (repouso). Ao final da fase telógena, o fio original desprende-se (fase exógena ou teloptose), sendo repostado por um novo, em fase inicial de crescimento. Normalmente, no couro cabeludo, a fase anágena dura entre dois a oito anos; a catágena, duas a três semanas e a telógena, cerca de três meses (6). Dessa forma, em um couro cabeludo adulto normal, há cerca de 80-90% de cabelos em fase anágena, 10-20% em fase telógena e 1-2% em fase catágena, o que pode ser evidenciado pelo exame do tricograma ou pelo estudo anatomopatológico (7).

Na AAG, ocorre encurtamento da fase anágena, miniaturização da papila dérmica e dos fios e atraso entre o fim do telógeno e o início do novo anágeno (8). Esses processos somados culminam na diminuição da densidade capilar nas áreas acometidas, com padrão de rarefação capilar não cicatricial (Figura 1) (9).

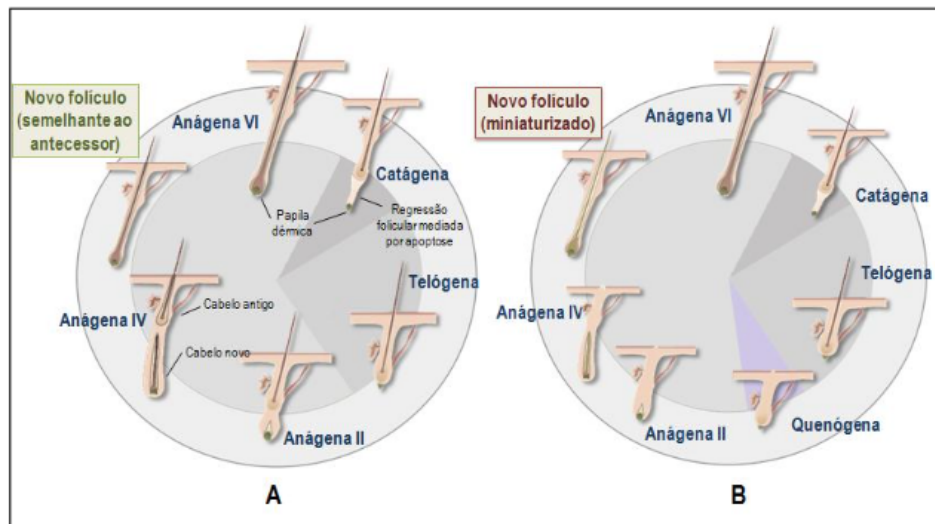


Fig 1: Esquema representativo do ciclo do pelo. A- Ciclo normal do folículo. B- Alterações que ocorrem na AAG: encurtamento da duração da fase anágena, aumento do período de latência (fase quenódica) e miniaturização dos folículos. Essas alterações podem ocorrer de maneira combinada ou isolada na AAG (9).

Sem tratamento, os pacientes evoluem com queda progressiva de cabelo, eventualmente levando a efeitos psicológicos que incluem preocupações com a autoestima, desamparo e sentimento de ser menos atraente (10, 11)

Produção e metabolismo de andrógenos

Os andrógenos (AD) são os hormônios mais importantes na regulação dos folículos pilosos ao serem capazes de alterar tanto o tamanho e número de células da papila dérmica (PD), quanto a atividade dos melanócitos e queratinócitos (2, 12, 13).

A produção dos AD é glandular e extra glandular. A produção glandular envolve as suprarrenais e as gônadas (testículos e ovários) e é regulada pela atividade do eixo pituitário. A produção extra glandular ocorre em diversos tecidos incluindo a pele e está envolvida no crescimento dos pelos e nas desordens capilares (14).

Os AD difundem-se pela membrana citoplasmática e se ligam a receptores intracelulares específicos (receptor de andrógeno - RA). Esse complexo AD-RA se vincula ao DNA e promove a transcrição de genes que são os principais responsáveis pela sua ação biológica nas células-alvo (Figura 2) (9).

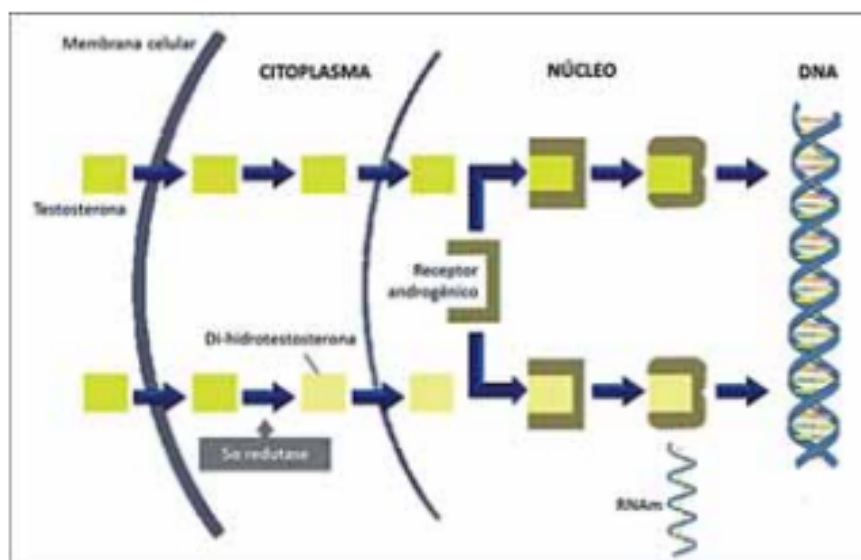


Fig 2: Esquema representativo da ação celular de androgênios. A testosterona (T) entra na célula e é convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase (5 α -R). Tanto a T quanto a DHT ligam-se aos receptores de androgênio (RA) para promover as alterações na transcrição do DNA celular (9).

A resposta dos pelos ao estímulo androgênico varia conforme o AD e a região corporal avaliada. Os AD com maior influência no crescimento dos pelos são a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT). A expressão normal dos folículos do couro cabeludo é independente dos AD, mas o surgimento da AAG é dependente da DHT nos homens. A DHT também é necessária para a manifestação dos pelos corporais, como os da barba, peito e suprapúbicos. Já pelos axilares e púbicos são estimulados pela presença de testosterona (14).

O papel da DHT

A testosterona é o principal AD circulante. Na pele, como na maioria dos órgãos-alvo, a testosterona é convertida em DHT, AD cinco vezes mais potente, pela enzima 5 α -redutase (5 α R). A isoforma tipo I da 5 α R (5 α RI) é distribuída na epiderme, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas ecrinas, glândulas apócrinas e folículos pilosos, e a 5 α R tipo II (5 α RII) é encontrada na próstata, fígado, testículos, trato genitourinário, epiderme e folículos pilosos. A 5 α RII é responsável por aproximadamente 80% da síntese de DHT (15-18).

O papel da DHT e da 5 α R na patogênese da AAG é bem estabelecido. Em 1942, Hamilton descreveu que homens castrados não desenvolviam AAG, e que uma vez

tratados com administração de AD desenvolviam calvície (19). Ademais, homens com níveis normais ou elevados de testosterona mas com deficiência de 5 α R e portanto com baixos níveis de DHT não evoluem com AAG. A 5 α -redução nos folículos pilosos retirados da região frontal de homens calvos é maior do que em outras áreas do couro cabeludo dos mesmos indivíduos, e também da região frontal de homens e mulheres não calvos (20).

A DHT provavelmente atua nos receptores da papila folicular desencadeando processos inflamatórios e liberando múltiplas citocinas (21), além de 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 (22). Foi demonstrado que a adição de DHT suprimiu o crescimento, mediado pela Wnt3a, de queratinócitos em cultura com células derivadas da papila dérmica de paciente com calvície (23).

Tratamento da AAG

Os objetivos do tratamento da AAG são aumentar a densidade capilar e espessura dos fios, assim como retardar a progressão da doença. Embora a AAG seja altamente prevalente, as opções terapêuticas aprovadas são limitadas e o seu tratamento continua sendo um desafio para os dermatologistas. Atualmente, a finasterida (FNT) 1 mg oral e o minoxidil tópico são os únicos medicamentos aprovadas pela US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da AAG masculina. Para ambos os tratamentos, são necessários ao menos de quatro a seis meses para obtenção de resultados (21).

A FNT e a dutasterida (DT) são drogas inibidoras da enzima 5 α R. A FNT inibe seletivamente a 5 α R tipo II, enquanto a DT inibe as isoenzimas tipo I e II. A DT é três vezes mais potente que FNT na inibição da 5 α RII e mais 100 vezes mais potente na inibição da enzima tipo I. A DT diminui o DHT sérico em 90%, em comparação com 70% da FNT (1, 24). A meia-vida da DT é de quatro semanas, em comparação com seis a oito horas para a FNT.

A DT 0,5 mg por dia é aprovada apenas para o tratamento de hiperplasia prostática pelo FDA, mas já é aprovada para tratamento da AAG na Coreia do Sul, México, Japão e mais recentemente no Brasil. A DT é aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na apresentação cápsulas 0,5 mg, sob registro 101070231, nome comercial Avodart® classe terapêutica inibidor da enzima α -redutase.

Em metanálise de 2019 que incluiu três ensaios clínicos randomizados que compararam DT com FNT demonstrou superioridade da DT no tratamento da AAG masculina. A DT foi estatisticamente superior na contagem total de fios, avaliação do investigador de fotografias frontais e do vértice, no painel global de fotografias frontais e do vértice e na avaliação dos próprios pacientes. Ainda que mais potente, a DT apresentou o mesmo perfil de segurança que a FNT. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as drogas nos quesitos de alteração de libido (8,9% no grupo DT *versus* 7,6% no grupo FNT), disfunção erétil (5,9% no grupo DT *versus* 5% no grupo FNT) e disfunção ejaculatória (2,7% no grupo DT *versus* 3,6% no grupo FNT) (25).

Os efeitos colaterais sexuais são os mais comentados no uso dos inibidores de 5 α R. Em estudo de placebo, DT e FNT 5 mg, com 416 pacientes, não houve diferença significativa no total de eventos adversos (graves ou não) nem *dropouts* entre os grupos (incluindo placebo). Impotência não foi relacionada com FNT ou DT nesse estudo (26).

Estudo randomizado com FNT 1mg ou DT 0,5 mg por via oral demonstrou padrão de efeitos colaterais e segurança equivalentes entre ambas drogas. Os eventos adversos mais comuns foram os sexuais, com reversibilidade após parada da medicação (27).

Na avaliação a longo prazo, Rossi *et al* seguiram por 10 anos homens em uso de FNT 1mg para calvície. Por todo período de tempo a taxa de algum evento adverso sexual foi de 5,9%, com reversão dos sintomas após suspensão da medicação (28). Já seguimento de quatro anos com DT para hiperplasia prostática benigna em homens acima de 50 anos mostrou bom perfil de segurança e tolerabilidade com DT na dose de 0,5 mg oral diário. Nesse estudo, os eventos adversos mais comuns foram os sexuais (impotência, redução de libido e desordens ejaculatórias) e ginecomastia. A maioria dos efeitos colaterais apareceram nos primeiros seis meses do início da terapia e com incidência declinante com a duração do tratamento, exceto ginecomastia, que teve incidência constante (impotência: 6% no primeiro ano e 0,4% no quarto ano, redução de libido: 3,7% no primeiro ano e 0,1% no quarto ano, desordens ejaculatórias: 1,8% no primeiro ano e 0,1% no quarto ano, ginecomastia: 1,3% primeiro ano e 0,7% no quarto ano). A ocorrência de eventos adversos sexuais que levaram a *withdrawal* foi <1% nos dois últimos anos de fase aberta não cegada (29).

A depressão foi um efeito colateral adicionado à bula da FNT pela FDA em 2011 (30). No ano seguinte, foi fundada a “Post-Finasteride Syndrome Foundation” com crescentes relatos de distúrbios psicológicos após o uso da medicação. A síndrome pós finasterida é o termo utilizado para homens que utilizaram FNT, independente da dose ou

duração, e vivenciaram disfunção sexual ou alteração psicológica (depressão, ansiedade, ideação suicida) persistente após a interrupção do tratamento (31). Em recente trabalho de farmacovigilância esses efeitos não foram encontrados nos pacientes que utilizam DT. Esse achado discrepante pode indicar características próprias quanto aos efeitos da FNS ou viés nos relatos, já que a FNS e a DT compartilham o mesmo mecanismo de ação (32).

Devido ao receio de eventos adversos, muitos pacientes optam em não fazer o uso de inibidores de 5 alfa-redutase por via oral. Com isso, os estudos de novas terapias seguras e eficazes são necessários. A mesoterapia, uma técnica que envolve micro injeções de medicamentos na pele, poderia ser uma alternativa viável para aplicação da DT diretamente no couro cabeludo evitando assim a absorção e distribuição sistêmica com efeitos colaterais indesejados (33).

Mesoterapia na AAG

Mesoterapia ou intradermoterapia é uma técnica minimamente invasiva, definida como múltiplas injeções intradérmicas de substâncias farmacologicamente ativas em baixas doses, em numerosos pontos, perto ou sobre os locais afetados pela doença. Uma vez administrado o medicamento, o efeito farmacológico local será maior e duradouro devido a uma grande biodisponibilidade local (33, 34). A mesoterapia ganhou enorme popularidade nos últimos anos, devido a aplicação local da droga que possivelmente apresentaria menos efeitos adversos sistêmicos, baixo custo e necessidade de pouco treinamento médico para aplicação (35). Micro injeções de DT no couro cabeludo são usadas como alternativa no tratamento da AAG, especialmente em pacientes que não querem tratamento oral, ou ainda os que desejam uma terapia complementar (36).

A eficácia da mesoterapia para o tratamento da AAG masculina foi avaliada por alguns estudos clínicos. Em 2009, Abdallah et. al (33) publicaram o primeiro ensaio clínico placebo controlado que comparou mesoterapia com DT 0,05% em 14 pacientes (sete sessões com aplicação de 2 mL da solução composta por DT 0,05%, D-pantenol, biotina e piridoxina), com mesoterapia com soro fisiológico em outros 14 pacientes. Noventa e três por cento dos pacientes do grupo DT apresentaram melhora na densidade capilar contra apenas 7,1% do grupo placebo, sem diferenças significativas em relação aos efeitos adversos. Em 2013, Sobhy et al. (24) conduziram um estudo em 90 homens com AAG, comparando a eficácia do tratamento com injeção de DT a 0,005% pura (grupo A), DT a 0,05% em uma solução com dexapantenol, biotina e piridoxina (grupo B), com um grupo controle de soro fisiológico 0,9% (grupo C). Em cada grupo foram realizadas 9 sessões de

mesoterapia. Houve melhora estatisticamente significativa no tricograma apenas no grupo B, com aumento na porcentagem de fios anágenos e na razão anágenos/telógenos, diminuição de fios telógenos e acréscimo do diâmetro dos fios antes e depois do tratamento. No grupo A o tricograma não apresentou melhora com relevância estatística se comparado ao grupo controle. Além da variação da concentração de DT utilizada, não se pode descartar que a diferença de eficácia entre os grupos pode ser devido ao emprego substâncias adjuvantes. Quanto a mudança do espermograma, não houve diferença estatística no volume seminal, concentração e motilidade do espermatozoide entre os grupos. Na mensuração do DHT sérico ocorreu aumento paradoxal no grupo A, e variações não significativas nos grupos B e C, que poderiam ser explicadas pela flutuação fisiológica, motivo pelo qual os autores sugerem pareamento com aferição de testosterona sérica e DHT do couro cabeludo. Em 2017, Saceda-Corrado et al. (37) publicaram um estudo clínico para avaliar a eficácia da microinjeções de DT e o uso de um novo regime de tratamento mais simples para promover a adesão do paciente. Para isso, foram incluídos seis pacientes com AAG (cinco homens e uma mulher), que receberam 1mL de solução de DT a 0,01% em sessões a cada três meses, totalizando três sessões. Todos os pacientes tiveram uma melhora na AAG com incremento da densidade e diâmetro do cabelo na tricoscopia, sem efeitos adversos. Além disso, os testes analíticos não mostraram diferenças significativas entre os parâmetros hormonais (testosterona total e livre, 5-alfa-dihidrotestosterona e 3-alfa-diol glucoronídeo), antes e depois do tratamento.

Estudo recente comparou mesoterapia com DT associada ao uso de minoxidil oral *versus* minoxidil oral em monoterapia em homens com AAG. Após apenas três sessões de mesoterapia houve diferença na avaliação clínica feita por dois dermatologistas cegados quanto a melhora no vértice do couro cabeludo no grupo que usou DT em mesoterapia ($p \leq 0,001$). Os autores consideraram que esse desfecho poderia ser explicado pela maior concentração de 5 α R na região do vértice capilar, quando comparado com a região frontal. O curto seguimento (16 semanas) também pode ter sido insuficiente para notar efeito pleno da DT na porção frontal. Interessante destacar que não houve nenhuma queixa de efeito colateral na esfera sexual nos participantes do estudo, mesmo naqueles que utilizaram DT em mesoterapia (47 homens) (38).

Em mulheres, estudo com 126 pacientes que comparou mesoterapia de DT e associações (biotina, piridoxina e D-pantenol) com solução salina por 18 semanas demonstrou melhora no diâmetro capilar, no número de cabelo epilados por *pull* teste, na avaliação ultraestrutural e fotográfica e no julgamento do paciente. Houve boa

tolerabilidade e segurança, sendo o efeito colateral mais comum a dor local. Apesar de não haver aferição laboratorial, não ocorreu irregularidade menstrual em nenhuma paciente, o que poderia significar pouca interferência sistêmica com essa técnica (39). Tal qual Abdallah *et al*, houve correlação entre a resposta e o tempo de evolução da AAG. Nesses trabalhos, quanto mais longa evolução da doença, pior a resposta ao tratamento.

Na tabela 1 comparamos os principais parâmetros analisados nos estudos acima citados.

Tabela 1: Comparação dos principais estudos de tratamento da AAG com mesoterapia com DT relatados na literatura.

Sessões e duração (semanas)	Resultados	Resultados laboratoriais e Eventos Adversos
0,1,2,3,5,7 e 11 Duração: 12 semanas	Contagem de fios: aumento de 7.739±1.104 no grupo da DT e decréscimo de 0.173±0.940 fios no grupo controle ($p < 0.001$). Avaliação de fotografias por observadores independentes: Melhora em 92,9% dos pacientes do grupo DT <i>versus</i> 28,6% no grupo controle ($p=0,001$) Satisfação dos pacientes: Melhora em 92,9% dos pacientes do grupo DT <i>versus</i> 7,1% no grupo controle ($p < 0,001$)	Níveis de Andrógenos: Não avaliado Eventos Adversos: Dor local, dor de cabeça e aperto, se diferença entre os grupos.
0,1,2,3,5,7, 11, 15 e 19 Duração: 20 semanas	Tricograma: aumento de anágenos, diminuição de telógenos e aumento da razão anágeno/telógeno estatisticamente significante apenas no grupo B Aumento no diâmetro estatisticamente significante dos fios nos grupos A e B Avaliação de observador independente: alguma melhora nos grupos A e B, mais acentuada em B, em comparação com C Avaliação do paciente: sem diferença entre grupos	Aumento inesperado de DHT sérico no grupo A, diminuição decorrente da flutuação fisiológica no grupo B e grupo C Espermograma sem alteração entre os grupos
0,12,24 Duração: 36 semanas	Aumento da densidade e do diâmetro do cabelo na tricoscopia e melhora na avaliação por três dermatologistas em uma escala visual	Testosterona total e livre, DHT, androstenediol sem alterações pré e pós-tratamento. Sem eventos adversos.
0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16. Duração: 18 semanas	Fotografia: melhora evidente em 62,8% no grupo I e 17,5% no grupo II ($p < 0,05$) <i>Pull</i> teste: ao final do tratamento, o número de cabelos epilados por <i>pull</i> teste foi significativamente menor no grupo I Diâmetro capilar: melhora no grupo I ($p < 0,05$) com diferença entre grupos ao final do tratamento Avaliação da paciente com diferença estatística favorecendo grupo I	Laboratoriais não avaliados. Efeitos colaterais: dor local, dor de cabeça e coceira local.
0,4,8,12 Duração: 16 semanas	Melhora na avaliação dos participantes sem diferença entre grupos. Melhora na avaliação cegada de dois dermatologistas da área frontal sem diferença entre grupos. Melhora na avaliação cegada de dois dermatologistas no vértice com diferença entre grupos favorecendo grupo I ($p \leq 0,001$)	Laboratoriais não avaliados. Efeitos colaterais: dor local (todos participantes)

Referência (ano)	Tipo de estudo	Número de pacientes	Dose e preparação
Abdallah <i>et al.</i> (2009)	Aberto, randomizado, placebo controlado	34 homens / 28 completaram (4 não toleraram dor e dois perdidos no <i>follow up</i>)	1,5-2mL de solução contendo DT 0,05% de com d-pantenol, biotina e piridoxina. Injeções intradérmicas/nappage, intervalo 1 mês
Sobhy <i>et al.</i> (2013)	Aberto, randomizado, placebo controlado	90 homens	Grupo A: solução de DT 0,005% Grupo B: solução de DT 0,05% com dexapantenol, biotina e piridoxina Grupo C: solução salina 0,9%
Saceda-Corralo <i>et al.</i> (2017)	Aberto, não randomizado, não placebo controlado	5 homens e 1 mulher	1 mL de DT 0,01%
Moftah <i>et al.</i> (2012)	Aberto, não randomizado, placebo controlado	126 mulheres	Grupo I: 2 ml de DT 0,5 mg, biotina 20 mg, piridoxina 200 mg e D-pantenol 500 mg Grupo II: solução salina a 0,9%
Villarreal-Villarreal (2022)	Retrospectivo, aberto, não placebo controlado	105 homens	Grupo 1: 01 ml de DT 0,01% diluído em 01 ml de solução salina + Minoxidil Oral Grupo 2: Minoxidil Oral

DT: dutasterida

Neste estudo, avaliaremos a eficácia, segurança, tolerabilidade e aderência à mesoterapia com DT 0,1% solução injetável para tratamento da AAG masculina.

Pergunta do estudo:

A mesoterapia com solução de DT 0,1% é eficaz e segura para tratamento da AAG masculina?

Hipótese do estudo:

A mesoterapia com DT 0,1% é eficaz e segura no tratamento da AAG.

OBJETIVO

Objetivo Geral:

Comparar a eficácia e segurança da mesoterapia com DT 0,1% em relação à mesoterapia com placebo na AAG masculina

Objetivos Específicos:

- Avaliar perfil de segurança e tolerabilidade da DT 0,1% em mesoterapia.
- Avaliar efeitos colaterais da técnica e da medicação usada.

MÉTODOS

Os métodos empregados neste projeto serão conduzidos após aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa em Humanos (CEP-Humanos) Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu.

Pacientes

Serão selecionados 56 pacientes do sexo masculino, com idade entre 25 e 50 anos com diagnóstico de AAG, classificados na escala de Norwood Hamilton em 3V, 4 ou 5, durante atendimentos realizados no ambulatório de tricose da dermatologia da UNESP-Botucatu entre março de 2025 a abril de 2025. O diagnóstico de AAG será baseado em critérios clínicos e dermatoscópicos. Os pacientes serão informados e esclarecidos sobre o estudo e somente farão parte do estudo após assinarem o termo de consentimento (anexo 1).

Os pacientes selecionados para o estudo serão instruídos a não alterar seus penteados ou coloração capilar durante o período de seguimento. Os pacientes que tingem os cabelos serão orientados a realizarem o procedimento cinco dias antes de cada avaliação. Nenhuma outra modalidade de tratamento, tópica ou oral, voltada para crescimento capilar será permitida durante o período do estudo. Durante o estudo os participantes serão orientados a não doar sangue. Ao final do estudo, após abertos os grupos, os participantes que receberam DT deverão se isentar de doar sangue por mais seis meses.

Não serão incluídos pacientes que apresentarem quaisquer outras causas de rarefação capilar que não exclusivamente AAG, sensibilidade conhecida a DT, diagnóstico de disfunção erétil prévia, níveis de testosterona abaixo dos valores de referência, uso de terapia com finalidade de aumentar densidade capilar nos últimos quatro meses ou transplante capilar prévio em qualquer momento. Também serão excluídos do estudo pacientes com diabetes mellitus insulino dependente, antecedente de acidente vascular cerebral, câncer, fenômenos tromboembólicos e em uso de medicamentos anticoagulantes (aspirina, varfarina e heparina), terapia de reposição hormonal, anabolizantes ou qualquer

composto contendo testosterona e derivados. Pacientes com história de psoríase ou líquen plano não serão incluídos por risco do fenômeno isomórfico (Koeberner).

Os critérios de interrupção do estudo serão *dropout* maior que 40% ou qualquer caso de evento adverso sério (EAS). Entende-se por EAS, definido pela NORMA OPERACIONAL Nº 001/2013 do Ministério da Saúde, aplicado para o escopo desse estudo como: qualquer ocorrência médica desfavorável que resulta em: 1) Morte; 2) Ameaça ou risco de vida; 3) Hospitalização 4) Incapacidade persistente ou significativa; 5) Ocorrência médica significativa que, baseada em julgamento médico apropriado, pode prejudicar o paciente e/ou requerer intervenção médica ou cirúrgica para prevenir quaisquer das demais ocorrências supracitadas).

Gradação de Riscos e possíveis efeitos colaterais

Os efeitos adversos (EA) descritos previamente da técnica de mesoterapia são pequenos sangramentos, dor local, coceira e descamação no couro cabeludo (gradação de risco = baixo). Para reduzir o desconforto será utilizada anestesia injetável antes do procedimento. Avaliando-se estudos prévios, não foram relatados efeitos colaterais sexuais (redução de libido, impotência, disfunção ejaculatória) com DT em mesoterapia (gradação de risco = baixo).

Desenho do estudo

Será conduzido um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, paralelo e monocêntrico, de seguimento longitudinal de 24 semanas.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, anexo 1) os pacientes serão randomizados (1:1) em dois grupos:

Grupo 1- Controle: Mesoterapia 1 ml de placebo no couro cabeludo

Grupo 2- Intervenção: Mesoterapia com 1 ml DT 0,1% no couro cabeludo

O tratamento será realizados em cinco sessões com intervalos mensais. Antes do início do tratamento, os pacientes responderão ao questionário epidemiológico e serão classificados quanto ao índice internacional de função erétil – IIEF5 e escore de depressão de Beck (BDI) (anexo 2 e anexo 3, respectivamente). As entrevistas ocorrerão após assinatura do TCLE, considerando sempre o respeito devido à dignidade humana. O esclarecimento dos pacientes será feito em linguagem acessível e incluirá necessariamente a justificativa, os objetivos e os procedimentos utilizados na pesquisa; os benefícios esperados; a garantia de esclarecimentos às dúvidas que

surgirem, antes e durante o curso da pesquisa (sobre qualquer aspecto do processo); a liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao tratamento; a garantia do sigilo e da privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos.

Antes do início do tratamento e 30 dias após cinco sessões de tratamento, serão colhidas amostras de sangue que serão encaminhadas a laboratório externo e privado, não onerando o Hospital das Clínicas de Botucatu, para avaliação dos parâmetros bioquímicos descritos abaixo:

Testosterona total

Dihidrotestosterona (DHT)

Serão realizadas fotografias digitais padronizadas (região frontal, vértice, coroa e parietal a 45° e 90°), foto tricoscópica na região do vértice e parietal utilizando equipamento DermLite DL4W e câmera de aparelho telefônico. Essa mesma área será raspada deixando fios com 1 mm de comprimento (para contagem e avaliação de espessura dos fios) e será tatuada em dois pontos (norte e sul) com tinta vermelha ou preta para garantir reprodutibilidade da avaliação. Cabelos brancos serão tingidos de preto para facilitar avaliação. Esses mesmos parâmetros serão reavaliados em consulta ambulatorial na 24ª semana de tratamento.

Haverá uma randomização computadorizada, realizada por indivíduo não envolvido no recrutamento e seguimento dos pacientes, que alocará 28 participantes em cada grupo.

O placebo (solução injetável) será manipulado pela farmácia com os mesmos excipientes, mas sem a droga ativa e colocado em embalagem semelhante à da solução com DT. Faz-se necessário parear com placebo constituído do veículo da medicação ativa pois além dos constituintes da formulação poderem ser fatores confundidores, a própria técnica da mesoterapia pode influenciar a variação capilar. Ademais, o tratamento consagrado para alopecia androgenética baseia-se no uso de inibidores de alfa-redutase orais, cuja possibilidade de efeitos colaterais da esfera sexual são o motivo da proposta do uso da DT em mesoterapia. Publicações prévias analisaram a mesoterapia com DT em diferentes concentrações e frequências, ainda não sendo estabelecido os parâmetros ideais. Espera-se que o estudo proposto possibilite dados para que no futuro a medicação possa ser comparada com terapia padrão ouro, caso os resultados sejam favoráveis.

Para plano de acompanhamento e análise de EA, todos os pacientes serão contatados por telefone ao final da primeira semana de tratamento para questionamento de EA. Em cada visita, os pacientes serão examinados e questionados sobre possíveis EA já descritos em estudos anteriores,

como dor, eritema, prurido, equimoses, edema ocular e cefaléia. Caso ocorra EA sério o mesmo será relatado em até 24 horas via Plataforma Brasil.

Linha cronológica do protocolo de intervenção



Serão distribuídos os formulários de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 1) a todos os pacientes envolvidos no estudo. A partir da obtenção dos formulários de TCLE assinados a pesquisadora irá solicitar os exames laboratoriais. Estes serão coletados, antes do início do tratamento. O paciente também responderá os questionários IIEF5 e BDI. Serão tiradas fotografias padronizadas do couro cabeludo.

Na segunda reunião, os pacientes deverão trazer os resultados dos exames que serão registrados. Após análise, será realizada a primeira sessão de mesoterapia de acordo com o grupo experimental e novas aplicações com intervalo de 30 dias entre elas até completar cinco sessões.

Trinta dias após a quinta sessão de mesoterapia os exames laboratoriais serão repetidos, o paciente responderá os questionários IIEF5 e BDI e novas fotografias padronizadas serão realizadas.

Técnica da mesoterapia

Após desinfecção do couro cabeludo com clorexidina alcoólica, será realizada analgesia distribuindo 3ml de anestésico com vasoconstritor (cloridrato de lidocaína monoidratado + hemitartrato de epinefrina - 2,0% + 1:200.000) em seis pontos de 0,5 ml na linha anterior de

implantação capilar. Serão realizadas injeções intradérmicas, a uma profundidade de 2-4 mm em um ângulo 30°- 60° usando uma agulha de calibre de 30G de 12 mm de comprimento (mesoneedle (40)). Cada injeção será feita com uma quantidade de 0,05-0,1ml de solução em pontos espaçados 1cm entre si. O padrão de injeção considerado será de cinco retas paralelas no couro cabeludo.

O volume total injetado em cada sessão será de 1 mL de DT e será padronizado para todos pacientes em todas as sessões.

Após o procedimento, os participantes dos dois grupos serão avaliados quanto a dor do procedimento utilizando-se uma Escala Visual Analógica (EVA) e serão orientados a ficar pelo menos seis horas sem lavar o couro cabeludo.

Avaliação da eficácia do tratamento

- Desfecho primário:

Variação da densidade de fios terminais da área alvo: será realizada foto tricoscópica na região do vértice utilizando equipamento Dermlite DL4W e câmera telefônica. Essa mesma área (2 cm²) será raspada deixando fios com 1 mm de comprimento (para contagem e avaliação de espessura dos fios) e será tatuada em dois pontos (norte e sul) com tinta vermelha ou preta para garantir reprodutibilidade da avaliação. Cabelos brancos serão tingidos de preto para facilitar avaliação. Esses mesmos parâmetros serão reavaliados em consulta ambulatorial na 24 semana de tratamento. Com auxílio do software ImageJ® será realizada contagem total e avaliação da espessura média dos fios da região antes do início do tratamento e após 24 semanas. Serão considerados terminais fios com espessura maior que 0,04 mm.

- Desfechos secundários:

Variação da densidade de fios totais na área alvo: será realizada metodologia semelhante à descrita acima, porém com contagem de todos os fios.

Avaliação de fotografia clínica padronizada: os pacientes serão orientados a manter o estilo, cor, comprimento e corte de cabelo durante o estudo. As fotos padronizadas serão avaliadas por três dermatologistas não envolvidos no estudo e que desconhecem o tratamento. Cada dermatologista comparará a foto inicial com a foto de 24 semanas e usará escala de comparação de 7 pontos: grande piora (- 3), moderada piora (- 2), leve piora (- 1), sem alteração (0), leve melhora (+1), moderada melhora (+2) e grande melhora (+3).

Análise estatística

A randomização será conduzida segundo listagem fornecida por programa computacional.

Todos os pacientes incluídos serão analisados por intenção de tratamento (ITT), os casos descontinuados ou faltantes (*dropouts*) serão substituídos pelos últimos valores registrados (LOCF).

As variáveis categóricas serão representadas pelos valores absolutos e percentuais. Suas proporções serão comparadas pelos testes do qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher e qui-quadrado de tendência. As variáveis contínuas serão representadas pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicados pelo teste de Shapiro-Wilk.

A comparação longitudinal dos desfechos dos pacientes entre os tempos será realizada por modelo linear generalizado de efeitos mistos com matriz de covariância robusta, e distribuição de probabilidade adequada a cada amostra.

A análise dos dados será realizada no software IBM SPSS 22.0, sendo considerado significativo valor de $p < 0,05$.

O cálculo de tamanho amostral baseou-se na expectativa de aumento de 8 fios terminais/cm² no grupo que receberá mesoterapia com dutasterida contra 0 fios terminais/cm² no grupo placebo, com poder de 80%, alfa de 5% e até 10% de dropout, resultando em 28 pacientes em cada grupo, em duas avaliações (T0 e T24).

Após recrutamento do 26º paciente será realizada uma análise interina sobre a incidência de efeitos colaterais e do número de *dropouts* para avaliação de critérios de interrupção. A eficácia não será estudada na análise interina pelo curto tempo para avaliação do resultado (crescimento capilar). Caso contrário pode-se incorrer no erro de percepção de futilidade da intervenção, e portanto interrupção precoce do ensaio clínico.

Resultados esperados

Espera-se que a mesoterapia com DT 0,1% seja eficaz e bem tolerada no tratamento da AAG masculina.

Aspectos éticos

O projeto será submetido para custeio por agências de fomento não onerando o hospital, o sistema público de saúde ou os pacientes. Caso não haja subsídio externo, ou se o mesmo for insuficiente, a pesquisadora arcará com os custos do projeto, total ou parcialmente.

Somente será iniciado estudo após a aprovação no comitê de ética. A duração prevista do estudo será de 18 meses.

Os participantes do estudo terão sua identidade preservada e individualidade respeitada.

A divulgação dos resultados ao final dos trabalhos deve atingir a comunidade científica, a comissão de ética e pesquisa e, de forma aberta e a instituição onde o trabalho se desenvolveu.

Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesses relacionados aos resultados desse trabalho, tampouco receberão qualquer tipo de patrocínio ou financiamento de empresas farmacêuticas para a realização dessa pesquisa.

Anexo 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resolução 466/12)

MESOTERAPIA COM DUTASTERIDA 0,1% VERSUS PLACEBO PARA TRATAMENTO DA ALOPECIA ANDROGENÉTICA MASCULINA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa, cuja pesquisadora responsável é Vitória Gandur Pigari, sob a orientação do Dr. Paulo Muller Ramos. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa, sendo elaborado em duas vias, assinadas e rubricadas pelo pesquisador e pelo participante, sendo que uma via deverá ficar guardada com você.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

A pesquisa justifica-se pois a calvície (alopecia androgenética) é muito comum entre homens, e pode causar baixa autoestima. Apesar de frequente, existem poucos tratamentos aprovados. Dentre os aprovados está a Dutasterida oral, com possíveis efeitos colaterais como redução de libido, disfunção erétil ou ejaculatória. Ao injetar a medicação diretamente no local acometido acredita-se que diminuam-se as chances de efeitos colaterais, técnica chamada mesoterapia. Até agora os estudos anteriores não demonstraram nenhum efeito colateral sexual com a Dutasterida injetável.

Procedimentos:

Após a aprovação pelo CEP/UNESP, você será convidado a responder um questionário sobre disfunção erétil e depressão (duração média de 05 minutos para cada questionário), terá seu couro cabeludo marcado com dois pontos (com tinta vermelha). Seu couro cabeludo também será fotografado. Você coletará amostras de sangue em laboratório particular e externo ao Hospital (sem custo). Os participantes do estudo serão distribuídos aleatoriamente em dois grupos diferentes: os que receberão mesoterapia com placebo (líquido sem medicação ativa) e o outro grupo que fará mesoterapia com dutasterida injetável. Nem você nem a pesquisadora saberão o que você estará recebendo. Todos participantes realizarão cinco sessões de mesoterapia com intervalos de 30 dias entre elas. Para seu conforto, você receberá anestesia injetável antes do procedimento e será questionado sobre o nível de dor após o término da mesoterapia (duração média de 15 minutos para o procedimento e de um minuto para questionário sobre dor). Nem a anestesia nem a mesoterapia interferirão com suas atividades no restante do dia.

Ao final do estudo, você irá responder novamente ambos questionários, coletará novas amostras de sangue e terá seu couro cabeludo fotografado.

Os exames de sangue solicitados no início e no final do estudo são: concentração plasmática de testosterona total e concentração plasmática de di-hidrotestosterona. Os exames de sangue serão feitos em laboratório da rede privada que funciona de segunda a sexta-feira das 7 horas às 9 horas e as coletas feitas em data e horário agendados, sem custo algum. Você poderá ter acesso aos resultados dos exames sempre que solicitado.

Desconfortos e riscos:

Os efeitos colaterais da técnica de mesoterapia são pequenos sangramentos, dor local, coceira e descamação no couro cabeludo (gradação de risco = baixo). Para reduzir o desconforto será

utilizada anestesia injetável antes do procedimento. Quanto ao uso da medicação injetável, efeitos colaterais com dutasterida são raros mesmo no uso por via oral (comprimidos). Estão descritos no uso oral: diminuição de libido (redução do desejo sexual) em menos de 1% dos homens no segundo ano de tratamento com a droga, disfunção erétil em 2%, disfunção ejaculatória em menos de 1% e distúrbios da mama, incluindo sensibilidade mamária, em 1% dos homens. Esses efeitos não foram notados em estudos prévios que utilizaram a mesoterapia (gradação de risco = baixo). Durante o estudo você não poderá doar sangue (pois mulheres não podem utilizar a dutasterida e seu sangue poderia ser destinado a uma). Ao final do estudo, caso você tenha recebido dutasterida, deverá ficar mais seis meses sem doar sangue.

Caso haja constrangimento, cansaço ou estresse ao responder alguma pergunta, o participante terá o direito de não responder tal pergunta ou interromper a resolução do questionário até que se sinta à vontade e confortável para continuar. Para resguardar o seu sigilo, os dados serão mantidos em um computador com acesso restrito através de senha pelos pesquisadores.

Benefícios:

Para os participantes que receberem mesoterapia com dutasterida, espera-se redução da área de calvície e/ou crescimento de novos fios de cabelo. Para os participantes que receberem placebo, não se espera mudança no progresso da perda capilar típica da calvície.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. A participação como voluntário da pesquisa se iniciará apenas a partir da entrega desse documento assinado e seu consentimento pode ser retirado a qualquer momento sem nenhuma penalização.

Acompanhamento e assistência:

A qualquer momento, antes, durante ou até seis meses após o término da pesquisa, os participantes poderão entrar em contato com os pesquisadores para esclarecimentos e assistência sobre qualquer aspecto do estudo ou danos decorrentes da pesquisa. Caso ocorra evento adverso secundário ao estudo, a pesquisadora referenciará o participante à médicos ou outros especialistas para avaliar, tratar e segui-lo, sem que haja despesa pessoal ao participante.

Caso você tenha benefício com a dutasterida injetável e deseje seguir em tratamento após sua participação, a dutasterida oral lhe será prescrita e ofertada sem custo tão logo sua participação no estudo termine. Essa troca ocorrerá pois a dutasterida oral é atualmente o tratamento liberado pela ANVISA enquanto a dutasterida injetável ainda é experimental, se encontrando em fase de estudo e não sendo possível garantir a segurança do seu uso a longo prazo.

Você tem direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. A sua participação não envolve nenhuma forma de incentivo financeiro ou indenização, sendo a única finalidade desta participação a contribuição para o desenvolvimento da pesquisa. Você não arcará com nenhum custo da pesquisa, das medicações utilizadas ou dos exames de sangue solicitados.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Vitória Gandur Pigari, telefone 11-983089259, e-mail vitoriagandur@gmail.com, no Ambulatório de Dermatologia da UNESP.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, endereço Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu (SP), CEP:

18618-970 (Localizado na FAMESP), telefone: 3880-1608, horário de atendimento: segunda a sexta das 08 às 12 horas e 13:30 às 17horas, e-mail cep.fmb@unesp.br.

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____

Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências Resolução 466/2012, na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP CAAE _____. Comprometo-me a utilizar o material e os dados que serão obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

RG: 251167 SSP/RR

Data: ____/____/____

Vitoria Gandur Pigari

Anexo 2 - QUESTIONÁRIO DE DISFUNÇÃO ERÉTIL AVALIADA PELO ESCORE IIEF-5®:

Q1: Como você classifica seu grau de confiança em conseguir e manter a ereção?

- 1- Muito baixo/ nenhum
- 2- Baixo
- 3- Moderado
- 4- Elevado
- 5- Muito elevado

Q2: Quando você conseguiu atingir a ereção, com que frequência essa ereção foi suficientemente firme para a penetração?

- 1- Quase nunca/ nunca
- 2- Poucas vezes (menos da metade das vezes)
- 3- Algumas vezes (cerca de metade das vezes)
- 4- Muitas vezes (mais da metade das vezes)
- 5- Quase sempre/sempre

Q3: Durante a relação sexual, com que frequência você conseguiu manter a ereção após a penetração?

- 1- Quase nunca/ nunca
- 2- Poucas vezes (menos da metade das vezes)
- 3- Algumas vezes (cerca de metade das vezes)
- 4- Muitas vezes (mais da metade das vezes)
- 5- Quase sempre/sempre

Q4: Durante as relações sexuais, foi difícil manter a ereção até o final da atividade sexual?

- 1- Extremamente difícil
- 2- Muito difícil
- 3- Difícil
- 4- Ligeiramente difícil
- 5- Não difícil

Q5: Quando tentou ter relações sexuais, com que frequência você sentiu-se satisfeito?

- 1- Quase nunca/ nunca
- 2- Poucas vezes (menos da metade das vezes)
- 3- Algumas vezes (cerca de metade das vezes)
- 4- Muitas vezes (mais da metade das vezes)
- 5- Quase sempre/sempre

Anexo 3- ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor leia com atenção cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu na SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE.

Marque um X ao lado da afirmativa que você selecionou.

Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

1	0 = não me sinto triste 1 = sinto-me triste 2 = sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto 3 = estou tão triste e infeliz que não posso aguentar
2	0 = não estou particularmente desencorajado(a) frente ao futuro 1 = sinto-me desencorajado(a) frente ao futuro 2 = sinto que não tenho nada por que esperar 3 = sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não vão melhorar
3	0 = não me sinto fracassado(a) 1 = sinto que falhei mais do que um indivíduo médio 2 = quando olho para trás em minha vida, só vejo uma porção de fracassos 3 = sinto que sou um fracasso completo como pessoa
4	0 = não obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer 1 = não gosto das coisas da maneira como costumava gostar 2 = não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma 3 = estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo
5	0 = não me sinto particularmente culpado(a) 1 = sinto-me culpado(a) boa parte do tempo 2 = sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo

	3 = sinto-me culpado(a) o tempo todo
6	0 = não sinto que esteja sendo punido(a) 1 = sinto que posso ser punido(a) 2 = espero ser punido(a) 3 = sinto que estou sendo punido(a)
7	0 = não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a) 1 = sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a) 2 = sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a) 3 = eu me odeio
8	0 = não sinto que seja pior que qualquer pessoa 1 = critico minhas fraquezas ou erros 2 = responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas 3 = culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem
9	0 = não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar 1 = tenho pensamentos a respeito de me matar mas não os levaria adiante 2 = gostaria de me matar 3 = eu me mataria se tivesse uma oportunidade
10	0 = não costumo chorar mais do que o habitual 1 = choro mais agora do que costumava chorar antes 2 = atualmente choro o tempo todo 3 = eu costumava chorar, mas agora não consigo mesmo que queira
11	0 = não me irrita mais agora do que em qualquer outra época 1 = fico molestado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava 2 = atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo 3 = absolutamente não me irrita com as coisas que costumam irritar-me
12	0 = não perdi o interesse nas outras pessoas 1 = interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas 2 = perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 = perdi todo o meu interesse nas outras pessoas

13	0 = tomo as decisões quase tão bem como em qualquer outra época 1 = adio minhas decisões mais do que costumava 2 = tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes 3 = não consigo mais tomar decisões
14	0 = não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser 1 = preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos 2 = sinto que há mudanças em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos 3 = considero-me feio
15	0 = posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes 1 = preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa 2 = tenho que me esforçar muito até fazer qualquer coisa 3 = não consigo fazer trabalho nenhum
16	0 = durmo tão bem quanto de hábito 1 = não durmo tão bem quanto costumava 2 = acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir 3 = acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir
17	0 = não fico mais cansado(a) do que de hábito 1 = fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava 2 = sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa 3 = estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
18	0 = o meu apetite não está pior do que de hábito 1 = meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 = meu apetite está muito pior agora 3 = não tenho mais nenhum apetite
19	0 = não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente 1 = perdi mais de 2,5 kg deliberadamente

	2 = perdi mais de 5,0 kg tentando perder peso 3 = perdi mais de 7,0 kg comendo menos: () sim () não
20	0 = não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde 1 = preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou prisões de ventre 2 = estou preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso 3 = estou tão preocupado(a) em ter problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa
21	0 = não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual 1 = estou menos interessado(a) por sexo do que acostumava 2 = estou bem menos interessado(a) por sexo atualmente 3 = perdi completamente o interesse por sexo

Anexo 4 – Escala Visual Analógica (EVA):

Indique o nível de sua dor na escala abaixo, onde zero (0) significa 'Sem Dor' e dez (10) significa 'A Maior Dor Possível'. Faça um X no número que melhor representar sua dor.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ORÇAMENTO

A DT 0,1% e placebo serão comprados em farmácias de manipulação regularizadas para venda. Considerando 23 homens em cada grupo submetidos a cinco sessões de mesoterapia e perdas, foi realizado orçamento considerando 140 frascos de DT e 140 frascos de placebo. Os custos com os exames laboratoriais e insumos serão cobertos com verbas de agências de fomento caso haja ou custeados pela pesquisadora, total ou parcialmente. No caso de subsídio a pesquisadora se compromete em enviar emenda ao Comitê de Ética informando a alteração. Caso não haja financiamento, o projeto será custeado com verbas próprias da pesquisadora.

Os exames laboratoriais foram cotados em laboratório particular para os momentos de pré e pós tratamento.

Insumo/Exame	Quantidade	Valor unitário	Valor total
Dutasterida	140	9,00	1.260,00
Placebo	140	5,00	700,00
Frete substâncias			150,00
Compressa de gaze	03	64,90	194,70
Seringas	400	0,25	100,00
Anestésico	05	151,92	759,60
Exames			
-DHT	140	87,45	12.243,00
-Testosterona Total	140	22,54	3.155
Total			18.562,30

CRONOGRAMA:

	Mês	Ano
Desenvolvimento do projeto	01-06	2024
Pesquisa bibliográfica	01-06	2024
Entrega ao CEP (análise)	02	2025
Etapa 1- Coleta de dados	03	2025
	08	2025
Etapa 2 – Análise dos dados	09	2025
Escrita do <i>paper</i>	10	2025
Divulgação em congressos	01	2026

REFERÊNCIAS

1. Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic alopecia: an update of treatment options. *Drugs*. 2016; 76:1349-1364.
2. Hoffman R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002; 27:373-382
3. Whiting DA. Male pattern hair loss: current understanding. *International Journal of Dermatology*. 1998; 37:561-66
4. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic alopecia. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36:379-398
5. Yip L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. *Australas J Dermatol*. 2011;52(2):81–8
6. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999; 341:491-7.
7. Harcha WG, Martínez JB, Tsai TF, Katsuoka K, Kawashima M, Tsuboi R, Barnes A, Ferron-Brady G, Chetty D. A randomized, active-and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014 Mar 1;70(3):489-98.
8. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med*. 2001; 7:293-301.
9. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(4):529-43.
10. Cranwell W, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. In: Endotext [Internet]. 2016. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278957/?report=printable>
11. Wells PA, Willmoth T, Russell RJH. Does fortune favour the bald? Psychological correlates of hair loss in males. *Br J Psychol*. 1995;86(3):337–44.
12. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84(3):263–8.
13. Azam MH, Morsi HM. Comparative study between 2% minoxidil topical spray vs. Intradermal Injection (Mesotherapy) for treatment of androgenetic alopecia in female. Patients: a controlled, 4-month randomized Trial. *Egyptian. Dermatol Online J*. 2010; 6:5.
14. Kaufman, K.D., 1996. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol. Clin*. 14, 697–711
15. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017; 57:9-17.
16. Motofei, I. G., Rowland, D. L., Baconi, D. L., Tampa, M., Sârbu, M.-I., Păunică, S., Georgescu, S. R. Androgenetic alopecia; drug safety and therapeutic strategies. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018; 17(4), 407–412.
17. Motofei IG, Rowland DL, Baconi DL, et al. Therapeutic considerations related to finasteride administration in male androgenic alopecia and benign prostatic hyperplasia. *Farmacia*. 2017;65(5):660–666.

18. Inui S, Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: from androgen to paracrine mediators through dermal papilla. *J Dermatol Sci*. 2011; 61(1): 1–6.
19. Hamilton JB. Male Hormone Stimulation is a Prerequisite and Incitant in Common Baldness. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1942;5(6):473–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.1942.62>
20. Schweikert HU, Wilson JD. Regulation of human hair growth by steroid hormones. I. Testosterone metabolism in isolated hairs. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1974 May 1;38(5):811–9
21. Brzezińska-Wcisło L, Rakowska A, Rudnicka L, Bergler-Czop B, Czuwara J, Maj J, Olszewska M, Placek W, Reich A, Zegarska B. Androgenetic alopecia. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2018;105(1):1–8.
22. Kishimoto J, Burgeson RE, Morgan BA. Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. *Genes Dev*. 2000; 14:1181–5.
23. Kitagawa T, Matsuda K, Inui S, Takenaka H, Katoh N, Itami S, et al. Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94: 1288–94.
24. Sobhy N, Aly H, El Shafee A, El Deeb M. Evaluation of the effect of injection of dutasteride as mesotherapeutic tool in treatment of androgenetic alopecia in males. *Our Dermatol Online*. 2013; 4:40–5
25. Zhongbao Z, Shiqiang S, Zhenli G, Jitao W, Jiajia M, Yuanshan C. The efficacy and safety of dutasteride compared with finasteride in treating men with androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019; 14:399–406.
26. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, et al: The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55:1014–23.
27. Shanshanwal SJ, Dhurat RS. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83:47–54.)
28. Rossi A, Cantisani C, Scarnò M, Trucchia A, Fortuna MC, Calvieri S. Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up. *Dermatologic Therapy*. 2011 Jul;24(4):455–61.
29. Debruyne F, Barkin J, Van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *European urology*. 2004 Oct 1;46(4):488–95
30. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH Approval Package for: NDA 20-788/S-017 (Propecia). Acesso em 26/09/2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/020788Orig1s017.pdf
31. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Finasteride for hair loss: a review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022 May 19;33(4):1938–46.
32. Nguyen DD, Marchese M, Cone EB, Paciotti M, Basaria S, Bhojani N, Trinh QD. Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride. *JAMA dermatology*. 2021 Jan 1;157(1):35–42.

33. Abdallah MA, El-Zawahry KA, Besar H. Mesotherapy using dutasteride-containing solution in male pattern hair loss: A controlled pilot study. *J Pan Arab Leag Dermatol*. 2009; 20:137–45
34. Melo DF, de Mattos Barreto T, Plata GT, Araujo LR, Tortelly VD. Excellent response to mesotherapy as adjunctive treatment in male androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2019; 00:1–3.
35. Plachouri KM, Georgiou S. Mesotherapy: Safety profile and management of complications. *J Cosmet Dermatol*. 2019; 18:1601-1605.
36. Reguero-Del Cura L, Durán-Vian C, de Quintana-Sancho A. RF-Mesotherapy With Dutasteride: A Future Alternative Treatment for Androgenetic Alopecia. *Actas Dermosifiliogr*. 2020; 111: 419-420
37. Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata AR, Vano-Galvan S, Jaen Olasolo P. Mesotherapy with dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia. *Int J Trichol*. 2017; 9:143-5
38. Villarreal-Villarreal CD, Boland-Rodriguez E, Rodríguez-León S, Le Voti F, Vano-Galvan S, Sinclair RD. Dutasteride intralesional microinjections in combination with oral minoxidil vs. oral minoxidil monotherapy in men with androgenetic alopecia: a retrospective analysis of 105 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022 Mar 26.
39. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, et al. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: Photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:686-93.
40. Vedamurthy M. Mesotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:60-62