

Tratamento Sistêmico do Eflúvio Difuso e Lesões Estruturais do Cabelo

J.Jürgen Budde¹, Hagen Tronnier², Volker W. Rahlfs³,
Susanne Frei-Kleiner⁴

Hautarzt 44 (1993) pp. 380-384

© Springer-Verlag 1993

¹ Dermatological Practice;

² Institute of Experimental Dermatology (Diretor: Prof. Dr. H. Tronnier),
Witten- Herdecke University;

³ IDV Data Analysis and Study Planning(Diretor:Dr. V.W. Rahlfs),
Gauting/Munich;

⁴ Agpharm AG, Dierikon-Lucerne/Switzerland]

Resumo

Um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com 72 pacientes do sexo feminino com eflúvio difuso e lesão estrutural do fio de cabelo com o objetivo de comparar a tolerabilidade e eficácia de dois tratamentos contendo composições diferentes de vitaminas B e aminoácidos.

A qualidade do cabelo e o seu crescimento foram determinados antes e após 4 meses de tratamento pela medição do inchaço do cabelo e taxas anágenas das áreas frontal e parietal mostradas em tricogramas, respectivamente.

De acordo com esse critério, o tratamento com a medicação ativa 1 foi estatisticamente e significativamente mais efetiva do que o tratamento com placebo. O tratamento com a medicação ativa 2 foi mais eficaz do que o tratamento com placebo, mas menos eficaz do que o tratamento com a medicação ativa 1. A avaliação da eficácia geral por parte do investigador e pacientes esteve em ampla concordância com esses resultados.

Os ingredientes ativos adicionais contidos na medicação ativa 1, mas não na medicação ativa 2, contribuíram para a eficácia da medicação. Eles não podem ser substituídos por maiores quantidades de L-cistina contidas na medicação ativa 2. A tolerabilidade foi boa e não se observou reações adversas em nenhuma das 2 medicações.

Palavras-chave : Eflúvio difuso, lesões estruturais do cabelo, tratamentos contendo D pantotenato de cálcio e L-cistina.

O eflúvio difuso, perda de cabelo que excede as mudanças fisiológicas e afeta todo o vaso capilar, pode ser acompanhado de lesões estruturais causadas por alterações ao cabelo devido ao uso local de produtos químicos e traumas físicos ou desordens relacionadas ao crescimento e formação do cabelo [10,14,19]. As mulheres são as mais afetadas por esse problema.

Como a etiologia destas desordens do crescimento capilar permanece obscura para aproximadamente 1/3 dos pacientes, apesar das investigações clínicas e laboratoriais, e o sofrimento

dessas pacientes é significativo, o tratamento sintomático é indicado [2,3,7,8,17,19].

Um tratamento médico se encontra disponível contendo vitamina B e aminoácidos. Anos de utilização desse tratamento isolado e em combinação com outras terapias para o tratamento das condições dermatológicas, em conjunto com investigações farmacológicas, toxicológicas e clínicas em substâncias individuais, indicam que este tipo de terapia combinada é benéfica em termos de eficácia e tolerabilidade.

Estudos clínicos já efetuados a respeito desse tratamento mostram efeitos positivos no eflúvio difuso, lesões estruturais do fio de cabelo e distrofia da unha [12,15,16,23,25]. Um desses estudos nos dá evidências da eficácia superior deste tratamento, não só contra o placebo, mas também contra a terapia dupla com uma quantidade equivalente de D- pantotenato de cálcio e uma dose maior de L-cistina, quantitativamente equivalente aos ingredientes ativos restantes [15].

Este estudo duplo-cego tem o objetivo de investigar a pressuposição de que as substâncias ativas adicionais deste tratamento são essenciais em termos de eficácia e não podem ser substituídos por quantidades maiores de L-cistina.

Pacientes e métodos *População de pacientes*

As pacientes participantes do estudo - 24 para cada grupo, de acordo com os cálculos - todas do sexo feminino com eflúvio difuso e lesão estrutural cujas investigações clínicas e laboratoriais não forneceram evidência de doença levando à queda de cabelo e cujo tricograma mostrou taxa frontal e parietal de 50-79%.

A idade média das pacientes foi de $29,2 \pm 7.3$ anos e o peso médio foi de $62,6 \pm 7.9$ kg.

Procedimentos do estudo

O estudo duplo cego comparativo teve a forma de um grupo paralelo com 3 grupos de tratamento randomizados.

O estudo obedeceu à declaração de Helsinki e revisado em Veneza em 1983 e às linhas gerais dos “Princípios para a conduta adequada para os estudos clínicos de produtos medicinais” de 9 dezembro de 1987 [1].

O tratamento durou 4 meses, durante os quais uma dose diária de 3 x 1 cápsulas do tratamento específico foi ministrada com líquido, nas refeições principais.

As composições das medicações foram as seguintes: 01 cápsula de medicação ativa 1: mononitrato de tiamina 60 mg, D-pantotenato de cálcio 60 mg, levedura medicinal 100 mg, L-cistina 20 mg, queratina 20 mg, ácido para-aminobenzóico 20 mg (Pantovigar®, Pantogar®); 01 cápsula de medicação ativa 2: D-pantotenato de cálcio 60 mg, L-cistina 220 mg; 01 cápsula de placebo: lactose 300 mg.

Crítérios de eficácia

O inchaço capilar foi selecionado como o critério para avaliar a qualidade do cabelo. As taxas anágenas fronto-parietais no tricograma foram selecionadas como o critério para avaliar o crescimento do cabelo. Esses critérios foram investigados antes e após os 4 meses de tratamento com o objetivo de confirmar a eficácia.

Inchaço do cabelo

A espessura do cabelo foi determinada usando um micrômetro ocular sob condições padrão: 10 fios da área frontal de cada paciente (0,5-1,0 cm acima do couro cabeludo) foram fixados paralelamente em uma lâmina do microscópio. 0,5 N de solução de NaOH foi incorporada paulatinamente em gotas e a espessura do fio foi determinada novamente após 5,10,15,20,25 e 30 minutos. O inchaço do cabelo foi calculado como o aumento em percentagem na espessura média do fio 30 minutos após a aplicação da solução de 0.5 N NaOH comparada com a espessura média antes da aplicação da solução.

Taxa anágena do tricograma

Uma amostra frontal e uma parietal foram obtidas de cada paciente (3 cm além da linha do cabelo na testa e 3-4 cm acima da orelha, respectivamente). 50 a 80 fios foram depilados 5 dias após a lavagem anterior. Os fios foram cortados a 1-2 cm acima da bainha radicular, colocados na lâmina do microscópio e cobertos com uma lâmina de cobertura. As percentagens de fios anagênicos, catagênicos, telogênicos e distróficos foi determinada usando um microscópio de luz.

Avaliação da eficácia geral

No final do tratamento, o investigador e as pacientes julgaram a eficácia geral do tratamento como: muito boa (normalização), boa (normalização extensiva), satisfatória (normalização parcial) ou insatisfatória (ausência de normalização, deterioração)

Avaliação estatística

As diferenças entre os dois grupos de tratamento foram analisadas usando o teste de Kruskal-Wallis (comparação multigrupo) e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney (comparação simples). A análise foi baseada nas diferenças, a fim de efetuar um ajuste para possíveis disparidades no período basal.

Com o objetivo de limitar o erro experimental em todos os critérios (inchaço, taxa anágena frontal e parietal) para $\alpha=0,05$, o procedimento de Bonferroni-Holm foi usado na comparação multigrupo [11], testando os valores p com α em 0,017; 0,025 e 0,050. As comparações individuais foram testadas nos mesmos níveis [22].

Os resultados foram relatados como a mediana e a diferença entre os grupos de tratamento foi quantificada usando a estatística de Mann-Whitney $P(X<Y)$ [6].

Para minimizar a distorção dos resultados em função da desistência de pacientes, os valores de pré-tratamento dos pacientes que não compareceram para o exame final foram usados como valores de pós-tratamento (análise do último valor)

O teste de Mantel-Haenszel foi usado para analisar a avaliação da eficácia geral feita pelo investigador e pacientes. No caso dos pacientes que desistiram do estudo, avaliações obtidas posteriormente pela paciente também foram usadas com uma avaliação pelo investigador,

A análise utilizou o programa de PC TESTIMATE (IDV, Gauting/Munich).

Resultados

Das 72 pacientes incluídas, 66 terminaram o estudo. No grupo de tratamento 1, todas as pacientes terminaram o estudo. No grupo de tratamento 2, 02 pacientes não se apresentaram para o exame final, devido à interrupção da queda do cabelo ou à ausência de resultado positivo no tratamento. No grupo do placebo, 04 pacientes não se apresentaram ao exame final. Todas as pacientes que desistiram relataram posteriormente que não apresentaram nenhum resultado positivo.

Inchaço do cabelo

A tabela 1 mostra os valores medianos. Ocorreram diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos de tratamento ($p < 0,001$). A comparação individual mostrou diferenças entre a medicação ativa 1 e o placebo ($p < 0,001$) assim como entre as medicações ativas 1 e 2 ($p = 0,011$). Esses valores p ficaram abaixo de 0,017, o que significa que, em termos de erro experimental, existe uma diferença clara no nível de 5% (Tabela 2) Os valores P de Mann-Whitney na Tabela 3 ainda indicam grandes diferenças ($P(X < Y) = 0,860$ e $P(X < Y) = 0,708$).

Tabela 1: Valores medianos pré e pós-tratamento e diferenças medianas (d)

| Grupo de tratamento (24/ grupo) | Inchaço (%) | | | Taxa anágena frontal (%) | | | Taxa anágena parietal (%) | | |
|---------------------------------|-------------|--------|------|--------------------------|--------|------|---------------------------|--------|------|
| | antes | depois | d | antes | depois | d | antes | depois | d |
| Medicação ativa 1 | 32.5 | 26.0 | -6.0 | 71.5 | 81.5 | 10.0 | 68.5 | 78.0 | 10.0 |
| Medicação ativa 2 | 31.0 | 26.5 | -4.0 | 70.0 | 76.0 | 8.5 | 70.0 | 78.0 | 7.5 |
| Placebo | 28.5 | 25.0 | -2.0 | 68.5 | 75.5 | 7.0 | 72.0 | 74.5 | 4.5 |

Tabela 2: valores p para diferenças intergrupo em pré versus pós-tratamento

| Comparação grupos de trat. (24 pacientes/grupo) | Inchaço | Taxa anág. frontal | Taxa anag.Parietal |
|---|---------|--------------------|--------------------|
| Med. 1/med. 2/ placebo | <0.001 | 0.056 | 0.018 |
| Medicação ativa 1 / medicação ativa 2 | 0.011 | 0.280 | 0.362 |
| Medicação ativa 1/ placebo | <0.001 | 0.017 | 0.005 |
| Medicação ativa 2/ placebo | 0.080 | 0.188 | 0.061 |

Tabela 3: Estatística de Mann-Whitney $P(X < Y)$ para diferenças entre os valores pré e pós tratamento

| Comparação de grupos de tratamento (24 pacientes / grupo) | Inchaço | Taxa anágena frontal | Taxa anágena parietal |
|---|---------|----------------------|-----------------------|
| Medicação ativa 1 / medicação ativa 2 | 0.708 | 0.407 | 0.421 |
| Medicação ativa 1 / placebo | 0.860 | 0.302 | 0.269 |
| Medicação ativa 2 / placebo | 0.642 | 0.387 | 0.340 |

Nenhuma diferença $P(X < Y) = 0,50$
Pequena diferença $P(X < Y) = 0,56$ ou $0,44$
Diferença moderada $P(X < Y) 0,64$ ou $0,36$
Grande diferença $P(X < Y) = 0,71$ ou $0,29$

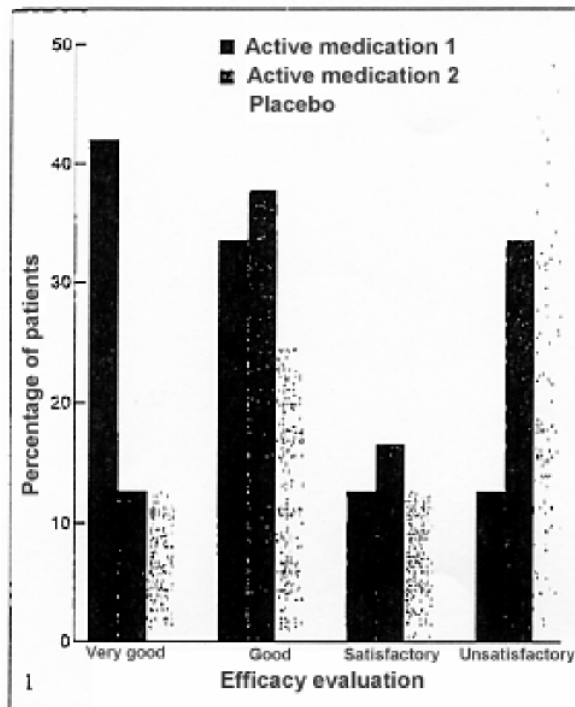
Taxa anágena do tricograma

A taxa anágena parietal mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento ($p = 0,018$). Esses valores estavam abaixo do nível alfa de $0,025$. As comparações individuais mostraram que a diferença entre a medicação ativa 1 e o placebo era estatisticamente significativa ($p = 0,005$) (Tabela 2) A diferença também é grande de acordo com a estatística de Mann-Whitney $P(X < Y - 0,269)$ (Tabela 3)

Com relação à taxa anágena frontal, o nível convencional de significância de 5% não foi alcançado na comparação multigrupo ($p = 0,056$). Na comparação individual, houve uma diferença notável entre a medicação ativa 1 e o placebo ($p = 0,017$) (Tabela 2). Os valores descritivos são comparáveis com aqueles da taxa anágena parietal (Tabelas 1 e 3)

Avaliação da eficácia geral

A avaliação da eficácia geral dos 3 tratamentos efetuada pelo investigador e pelos pacientes forneceu evidência de diferenças ($p = 0.006$ e 0.011). Nas comparações individuais, tanto a diferença entre a medicação ativa 1 e o placebo ($p = 0,003$ e $0,008$) quanto a diferença entre as medicações ativas 1 e 2 ($p = 0,027$ e 0.014) foram perceptíveis (Figs.) a 1 e 2.



1: Avaliação da eficácia geral pelo investigador

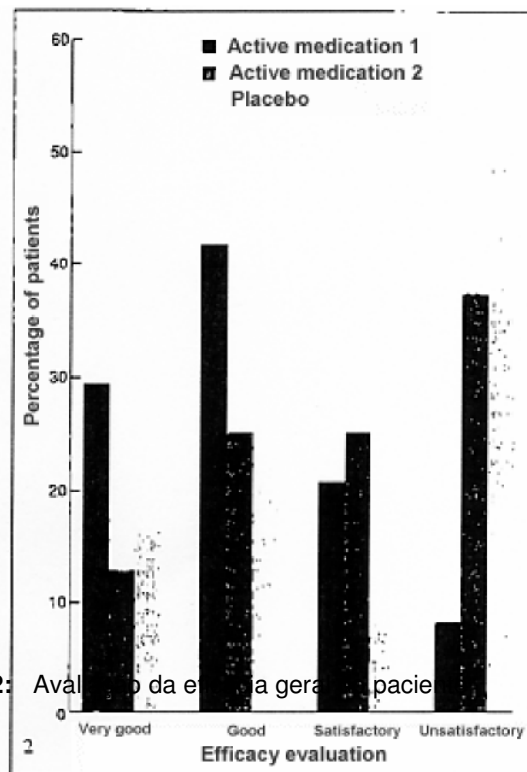


Fig. 2: Avaliação da eficácia gerada por paciente

Efeitos indesejáveis e tolerabilidade

Nenhum efeito indesejável foi observado em qualquer um dos dois grupos de medicação ativa. No grupo do placebo, uma paciente relatou diarreia leve. A conexão entre esse evento e o tratamento com placebo é bastante questionável. A tolerabilidade em ambas as medicações ativas foi muito boa.

Discussão

Os critérios de eficácia no presente projeto foram qualidade (avaliada de acordo com o inchaço do cabelo) e crescimento do cabelo (avaliada de acordo com a taxa anágena do tricograma).

O inchaço aumentado do fio de cabelo se deve a lesões estruturais ocasionadas pela alteração na composição do cabelo, matriz de queratina reduzida e conteúdo de cistina reduzido que podem surgir não só de agentes exógenos nocivos como de distúrbios do crescimento e formação, tais como a alopecia androgênica [14,18,24]. O procedimento de medição usado, o qual oferece resultados comparáveis para a medição da elasticidade, é uma modificação dos exames efetuados por Brauckhoff and Freytag [4, 15, 16].

A taxa anágena do tricograma é um parâmetro reconhecido para a avaliação dos efeitos de remédios na queda do cabelo [5, 9, 10,21]. A metodologia usada se baseia no procedimento descrito por Orfanos, onde o cabelo displástico, entretanto, é classificado como cabelo anagênico [13,20]

Com relação ao inchaço e a taxa anágena do tricograma, o tratamento com a medicação ativa 1 foi muito mais eficaz que o tratamento com placebo. Esses resultados foram provados estatisticamente. As maiores diferenças foram observadas entre o tratamento ativo 1 e o tratamento com placebo. A diferença foi um pouco menor entre as medicações ativas 2 e 1 do que entre a medicação ativa 2 e o placebo.

As avaliações da eficácia geral pelo investigador e pelas pacientes concordou amplamente com estes dados. A medicação ativa 1 foi a primeira em eficácia, acima do placebo e da medicação ativa 2.

Graças aos critérios de inclusão claramente definidos, a taxa de desistência neste estudo foi pequena quando comparada com estudos similares [10,15]. Nenhuma paciente desistiu do grupo de tratamento 1. A maioria das pacientes que desistiu fez parte do grupo do placebo e, de acordo com informações posteriores, interromperam o tratamento devido a falta de resultados.

Nenhum efeito indesejável foi observado em qualquer um dos dois grupos de medicação ativa e a tolerabilidade foi muito boa

Estes resultados levam à conclusão de que as vitaminas B e os aminoácidos, adicionalmente presentes na medicação ativa 1, contribuíram para a eficácia e não podem ser substituídos pelas quantidades de L-cistina contidas na medicação ativa 2. Eles mostram ainda que a medicação ativa 1 representa um tratamento eficaz e seguro para o eflúvio difuso e lesão estrutural do fio de cabelo em mulheres. Eles confirmam os resultados de um estudo controlado, randomizado e duplo cego com as mesmas medicações ativas [15]. Resultados anteriores também corroboram este trabalho [12,16].

Recebido em : 1 de julho de 1992. Aceito em 16 de fevereiro de 1993

Prof. Dr. H. Tronnier
Institut für experimentelle Dermatologie Universität
Witten-Herdecke
Stockumer Straße 10
W-581 0 Witten-Annen

References

1. Banz vom 30.12.87, p. 16617-16618
2. Bergfeld WF (1979) Diffuser Haarausfall bei Frauen. In: Orfanos CE (Hrsg) Haar und Haarkrankheiten. Gustav Fischer, Stuttgart New York, pp 493-503
3. Bogena K (1981) The psychosomatic effects of alopecia. In: Orfanos CE, Montagna W, Stüttgen G (eds) Hair research; status and future aspects. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 693-695
4. Brauckhoff H, Friedrich HC (1953) Vergleichende Untersuchungen über die Reißfestigkeit und Längsquellung des menschlichen Haares. Arch Derm Syph 196:465-472
5. Braun-Falco O, Bergner T (1989) Die androgenetische Alopezie des Mannes. Hautarzt 40:669-678
6. Colditz AG, Miller JN, Mosteller F (1988) Measuring gain in the evaluation of medical technology. Int J of Technology Assessment in Health Care 4:637-642
7. Eckert J, Church RE, Ebling FJ, Munro DS (1967) Hair loss in women. Br J Dermatol 79:543-548
8. Heilgemair GP (1975) Über den Aussagewert der Haarwurzelstatusmethode. Diss München
9. Heilgemair GP, Siegerstetter J (1979) Objektivierung innerlicher Therapie von Haarausfällen mittels Trichogramm. Z Hautkr 54:599-603
10. Hertel II, Gollnick II, Matthies C, Baumann I, Orfanos CE (1989) Niedrig dosierte Retinol- und L-Cystin-Kombination bessern die Alopezie vom diffusen Typ nach peroraler Langzeitapplikation. Hautarzt 40:490-495
11. Holm SA (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. Scand J Statist 6:65-70
12. Holzegel K (1985) Zur Behandlung des Effluviums. Ergebnisse einer Feldstudie mit Pantogar. SWISS MED 7/Sb:29-33
13. Orfanos CE (1990) Androgenetic alopecia: Clinical aspects and treatment. In: Orfanos CE, Happle R (eds) Hair and hair diseases. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong, pp 498-501
14. Orfanos CE, Imcke E (1990) Hair and hair cosmetics. In: Orfanos CE, Happle R (eds) Hair and hair diseases. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong, pp 913-915
15. Petri H, Pierchalla P, Tronnier H (1990) Die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bei Haarstrukturschäden und diffusen Effluvien. Vergleichende Doppelblindstudie. Schweiz Rundschau Med (PRAXIS) 79:1457-1462
16. Pfitzer II (1971) Methodische Untersuchungen über die Wirkung einer medikamentösen Behandlung auf die Haarqualität. Diss Tübingen
17. Pomey-Rey D (1986) Hair and psychology. In: Zviak Ch (ed) The science of hair care. Dekker, New York, pp 571-586
18. Price VH (1990) Structural anomalies of the hair shaft. In: Orfanos CE, Happle R (eds) Hair and hair diseases. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong, pp 363-422
19. Rook A, Dawber R (eds) (1982) Diseases of the hair and scalp. Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp 409-414
20. Runne U, Martin H (1986) Veränderungen von Telogenrate, Haardichte, Haardurchmesser und Wachstumsgeschwindigkeit bei der androgenetischen Alopezie des Mannes. Hautarzt 37:198-204
21. Rushton H, James KC, Mortimer CH (1983) The unit area trichogram in the assessment of androgen-dependent alopecia. Br J Dermatol 109:429-437
22. Shaffer JP (1986) Modified sequentially rejective multiple test procedures. J Amer Statist Assoc 81:826-831
23. Smitmans W (1980) Versuch eines Wirkungsnachweises cystinhaltiger Pharmazeutika bei „brüchigen Nägeln“ anhand der Bestimmung der Quelleigenschaften. Diss Homburg/Saar
24. Wolfram LJ (1981) The reactivity of human hair. A review. In: Orfanos CE, Montagna W, Stüttgen G (eds) Hair research. Springer, Berlin Heidelberg, pp 479-500
25. Zaun H (1981) Der Nagel-Quellfaktor als Kriterium für Wirksamkeit und aussichtsreichen Einsatz von Nageltherapeutika bei brüchigen und splittenden Nägeln. Arzt Kosmetol 11:242-244