

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/08/2020.



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

Mariana Alvares Penha

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM
ESCORE DERMATOSCÓPICO DE GRAVIDADE DA
ALOPECIA DE PADRÃO FEMININO**

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu

2018

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM ESCORE
DERMATOSCÓPICO DE GRAVIDADE DA ALOPECIA
DE PADRÃO FEMININO**

Mestranda: Mariana Alvares Penha

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

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

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Penha, Mariana Alvares.

Desenvolvimento e validação de um escore dermatoscópico de gravidade da alopecia de padrão feminino / Mariana Alvares Penha. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Helio Amante Miot

Capes: 40101029

1. Calvície. 2. Dermatologia. 3. Dermoscopia. 4. Doenças - Diagnostico.

Palavras-chave: Alopecia; Dermatologia; Dermatoscopia; Gravidade do paciente; Índice de gravidade de doença.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	5
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS	6
AGRADECIMENTOS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS	9
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
1.1 Alopecia de padrão feminino.....	13
1.2 Dermatoscopia da Alopecia de Padrão Feminino.....	17
1.3 Índices de gravidade da Alopecia de Padrão Feminino.....	22
2. OBJETIVOS	30
3. MANUSCRITO.....	31
4. CONCLUSÕES.....	50
5. APÊNDICES	51
6. ANEXOS	56

DEDICATÓRIA

A Deus, por ser meu guia e iluminar toda minha trajetória.

Aos meus pais, Alfredo e Luciana, professores dedicados, que sempre foram meus exemplos, aconselhando e apoiando toda minha formação.

A minha irmã, Juliana, que, mesmo à distância, sempre esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis.

A todos familiares que sempre me incentivaram durante todo o período, especialmente meus avós, Irineu e Cândia, que acompanharam todas minhas conquistas, desde a adolescência.

Ao Daniel, pessoa com quem decidi partilhar a vida, por respeitar e incentivar todas minhas decisões. Pelo carinho e paciência que sempre tem comigo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Hélio Amante Miot, por sempre me incentivar a produzir mais e mostrar o quanto sou capaz. Pelas horas dedicadas ao nosso trabalho e pela paciência em me ensinar cada dia mais. Exemplo de médico, dermatologista e pesquisador.

Aos professores, Luciana Patrícia Fernandes Abbade e Juliano Vilaverde Schmitt, por contribuírem grandemente com observações e sugestões em nosso trabalho.

Aos dermatologistas, Paulo Müller Ramos e Vinicius de Souza, pelo empenho e dedicação, desde as ideias iniciais do projeto até a coleta de dados e escrita do artigo.

A todos, serei eternamente grata, vocês foram fundamentais na minha formação.

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários que participaram do estudo, pela confiança que depositaram em mim.

Aos colegas da residência, pela convivência, companhia e por deixarem meus dias mais alegres. Vocês são pessoas maravilhosas, que tive o prazer de conhecer.

As amigas do internato, por todos os encontros e momentos de descontração; pela torcida em cada etapa concluída.

Ao Departamento de Dermatologia e à Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo acolhimento e pelas oportunidades de crescimento profissional que têm me proporcionado.

À FUNADERSP pelo financiamento do projeto.

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia

HC-UNESP

Projeto financiado pelo Fundo de Apoio a Dermatologia de São Paulo

(FUNADERSP)

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

ACO – anticoncepção
APF – alopecia de padrão feminino
ArborifFR – vasos arboriformes frontais
ArborifOcc – vasos arboriformes occipitais
AtriQFR – atriquia focal frontal
AtriQOcc – atriquia focal occipital
BASP – *basic and specific*
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
cm – centímetro
CNS – MS – Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde
CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTRL - controles
DuploFR – folículo com 2 fios frontal
DuploOcc – folículo com 2 fios occipital
DuploPorUnicofr – folículos com fios duplos por fios únicos frontais
EDGAPF – escore dermatoscópico de gravidade da alopecia de padrão feminino
FavoFr – rede em favo de mel frontal
FavoOcc – rede em favo de mel occipital
FDA - *Food and Drug Administration*
FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
FPA – *Female Pattern Alopecia*
FUNADERSP - Fundo de Apoio a Dermatologia Sebastião de Almeida Prado Sampaio
GPAC – gestação, paridade, aborto, cesárea
HaloBcFr – halo branco peripilar frontal
HaloBcOcc – halo branco peripilar occipital
HC – FMB – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HC - Unesp – Hospital das Clínicas da - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
HE – hematoxilina e eosina
ICC – coeficiente de correlação intraclasse
IMC – índice de massa corporal
kg/m² - quilograma / metro²
MAP – Mariana Alvares Penha
mg – miligrama
MinitatFr – fios miniaturizados frontais
MinitatFrOcc – fios miniaturizados frontais por occipitais
MinitatOcc – fios miniaturizados occipitais
MinitatPorTermFr – fios miniaturizados por fios terminais frontais
mm – milímetro
MultFR – folículos com mais de um fio, frontal
MultiploPorUnicoFr – folículo com mais de um fio por folículo com fio único frontal
MultOcc – folículos com mais de um fio, occipital
n – número
p – p-valor do teste estatístico
p25 – percentil 25
p75 – percentil 75

PercMinFR – percentual de fios miniaturizados frontais
PeripilarFrOcc – sinal peripilar frontal + occipital
PLS – *partial least squares*
PtoAmFr – ponto amarelo frontal
PtoAmOcc – ponto amarelo occipital
SinPeripFr – sinal peripilar frontal
SinPerOcc – sinal peripilar occipital
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido
TerminFr – fios terminais frontais
TerminOcc – fios terminais occipitais
TotalFR – total de folículos frontais
TriploFR – folículo com 3 fios frontal
TriploOcc – folículo com 3 fios occipital
UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
UnicoFR – folículo com fio único frontal
UnicoFrOcc – folículos com fios únicos frontais por occipitais
UnicoOcc – folículo com fio único occipital
UV – ultravioleta
VIF - *variance inflation factor*
VIP – *variable importance in projection*

RESUMO

Fundamentos: Alopecia de padrão feminino (APF) é doença crônica frequente, que inflige prejuízo à qualidade de vida e cujos tratamentos levam a melhoras tênues, com difícil percepção clínica a curto prazo. Apesar da prevalência e impacto na qualidade de vida, não há métodos de avaliação objetivos e sensíveis para estimar sua gravidade.

Objetivos: Desenvolver um escore dermatoscópico de gravidade da APF.

Métodos: Estudo transversal, envolvendo 76 mulheres com APF e 12 controles. Além de dados clínico-demográficos, capturaram-se fotos dermatoscópicas padronizadas de 1 cm² do couro cabeludo (frontal e occipital) para avaliar os principais achados da APF. As variáveis foram selecionadas por técnicas multivariadas e seus pesos definidos por modelo linear generalizado. Vinte participantes foram retestadas. A validação externa e sensibilidade à mudança (responsividade) foram avaliados a partir das estimativas dos escores de dez pacientes com APF sob uso oral de minoxidil 1mg, por seis meses.

Resultado: Entre as portadoras de APF, 8 (11%) apresentavam classificação de Sinclair grau 1, 40 (53%) 2, 19 (25%) 3, 9 (12%) 4 e 5. Foram aferidos 22 achados dermatoscópicos que compuseram 32 variáveis. À exploração multivariada, as variáveis que resultaram contribuição significativa para o escore foram: número de fios terminais, número de fios miniaturizados, sinal peripilar, rede pigmentada, halo branco, ponto amarelo; todos achados oriundos da avaliação frontal. O modelo final apresentou correlação (ρ) de 0,89 com a ordenação clínica da gravidade da doença. O reteste resultou coeficiente de correlação intraclassa (ICC) 0,98 ($p < 0,01$).

Conclusão: Um escore objetivo e reprodutível de gravidade de APF foi criado e validado, permitindo seu uso como desfecho em ensaios terapêuticos.

Palavras-chave: Dermatoscopia, Alopecia, Gravidade do paciente, Índice de gravidade de doença, Dermatologia.

ABSTRACT

Background: Female pattern alopecia (FPA) is a frequent chronic disease, which causes impaired quality of life and whose treatments lead to discreet improvements, with difficult clinical perception in the short term. Despite the prevalence and impact on quality of life, there are not objective and sensitive assessment methods to estimate its severity.

Objective: To develop a dermoscopic severity score of FPA.

Methods: A cross-sectional study, involving 76 women with FPA and 12 controls. In addition to clinical-demographic data, standardized 1 cm² dermoscopic photos of the scalp (frontal and occipital) were taken to evaluate the main findings of FPA. The variables were selected by multivariate analysis and their scores defined by generalized linear model. Twenty participants were retested. External validation and evaluation of responsiveness scores were based on the measurement of 10 patients showed improvement using oral minoxidil (1mg/d) for 6 months.

Results: Among the participants with FPA, 8 patients (11%) presented the Sinclair classification grade 1, 40 (53%) 2, 19 (25%) 3, 9 (12%) 4 and 5. Twenty-two dermoscopic findings constituted 32 variables. At the multivariate exploration, the variables that were considered significant for the score were: total terminal hairs, total miniaturized hairs, brown peripilar signs, scalp honeycomb pigmentation, white peripilar sign, yellow dots; all findings from the frontal evaluation. The final model presented (rho) of 0.89 with the clinical order. The retests resulted in an intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.98 (p <0.01).

Conclusion: An objective and reproducible severity score of FPA was created and validated, allowing its use as an outcome in therapeutic trials.

Keywords: *Dermoscopy, Alopecia, Patient Acuity, Severity of Illness Index, Dermatology.*

Referências:

1. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: A clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):529–43.
2. Shimizu GKM, Wedy GF, Schaefer LV, Ramos PM, Miot HA. Translation to Portuguese language (Brazil), transcultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire in female pattern alopecia (WAA-QoL-BP). *An Bras Dermatol*. 2018;93(5):701-6
3. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97(3):247–54.
4. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2 Suppl.):253–62.
5. Biondo S, Goble D, Sinclair R. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. *Br J Dermatol*. 2004;150(4):750–2.
6. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatologic Surg*. 2001;27(1):53–4.
7. Lee WS, Ro BI, Hong SP, Bak H, Sim WY, Kim DW, et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: Basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):37–46.
8. Harries M, Tosti A, Bergfeld W, Blume-Peytavi U, Shapiro J, Lutz G, et al. Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss - The “Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI).” *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(4):667–76.
9. Zhang X, Zhao Y, Zhang B, Caulloo S, Cai Z, Yang J. Female pattern hair loss: Clinico-laboratory findings and trichoscopy depending on disease severity. *Int J Trichology*. 2012;4(1):23-8.
10. Rakowska A. Trichoscopy (hair and scalp videodermoscopy) in the healthy female. Method standardization and norms for measurable parameters. *J Dermatol Case Rep*. 2009;3(1):14–9.
11. Kibar M, Aktan Ş, Bilgin M. Scalp Dermatoscopic Findings in Androgenetic Alopecia and Their Relations with Disease Severity. *Ann Dermatol*. 2014;26(4):478-84.
12. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1040–8.
13. Olsen EA, Whiting DA. Focal Atrichia: a diagnostic clue in female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2017 (ahead of print).
14. Inui S. Trichoscopy for common hair loss diseases: Algorithmic method for diagnosis. *J Dermatol*. 2011;38(1):71–5.
15. Jain N, Doshi B, Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: Diagnosis simplified. *Int J Trichol*. 2013;5:170-8.
16. Galliker N, Trüeb R. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichology*. 2012;4(1):19-22.
17. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Slowinska M. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep*. 2011;5(4):82–8.

18. Lacarrubba F, Micali G, Tosti A. Scalp dermoscopy or trichoscopy. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:21–32.
19. Bhamla SA, Dhurat RS, Saraogi PP. Is trichoscopy a reliable tool to diagnose early female pattern hair loss? *Int J Trichology* 2013;5(3):121–5.
20. Hu R, Xu F, Han Y, Sheng Y, Qi S, Miao Y, et al. Trichoscopic findings of androgenetic alopecia and their association with disease severity. *J Dermatol*. 2015;42(6):602–7.
21. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Rudnicka L. Dermoscopy in female androgenic alopecia: Method standardization and diagnostic criteria. *Int J Trichology*. 2009;1(2):123-30.
22. de Lacharrière O, Deloche C, Misciali C, Piraccini BM, Vincenzi C, Bastien P, et al. Hair diameter diversity: A clinical sign reflecting the follicle miniaturization. *Arch Dermatol*. 2001;137(5):641–6.
23. Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: An update. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol*. 2013;79(5):613-25.
24. Song W, Wang H, Maguire P, Nibouche O. Nearest clusters based partial least squares discriminant analysis for the classification of spectral data. *Anal Chim Acta*. 2018;1009:27–38.
25. Kutner MH, Nachtsheim C, Neter J. *Applied linear regression models*: McGraw-Hill/Irwin; 2004.
26. Miot HA. Análise de concordância em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras*. 2016;15(2):89–92.
27. Miot, HA. Análise de correlação em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras* 2018; (ahead of print).
28. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155–63.
29. Katz MH. *Multivariable analysis: a practical guide for clinicians and public health researchers*: Cambridge university press; 2011
30. Ramos PM, Brianezi G, Martins ACP, da Silva MG, Marques MEA, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci*. 2016;38(6):651–4.
31. Rebora A, Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology*. 2002;205:108–10.
32. Ramos LD, Santili MCN, Bezerra FC, Ruiz MFMA, Petri V, Patriarca MT. Dermoscopic findings in female androgenetic alopecia. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):691–4.
33. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part II. Trichoscopic and laboratory evaluations. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):431.e1-431.e11

4. CONCLUSÕES

Um escore dermatoscópico de gravidade de APF foi desenvolvido e validado, por meio dos achados tricoscópicos encontrados em cada graduação da doença.

Descreveu-se o comportamento de diferentes variáveis dermatoscópicas em relação aos estágios de APF.

O escore desenvolvido mostrou sensibilidade à mudança da gravidade clínica e adequada estabilidade temporal.