Avaliação Clínica do Pilogics Hairegen - Dispositivo de Crescimento Capilar

Prof. Dov Ingman, PhD	Erez Manor, PhD	Yoram Benitah, Trich.
Cientista Chefe, Pilogics	*CTO, Pilogics*	*Diretor Clínico, Pilogics*

Abstract

O dispositivo Pilogics Hairegen destina-se ao crescimento do cabelo de homens e mulheres que sofrem de AAG (Alopecia Androgenética). As observações de grau de ensaio clínico foram coletadas com consentimento dos primeiros clientes do dispositivo. Homens e mulheres saudáveis usaram o dispositivo por até 12 meses e também participaram de reuniões de acompanhamento que incluíram entrevistas e fotografia das áreas tratadas. A fotografia era global e local antes do início do tratamento e nas visitas de acompanhamento. A análise do cabelo foi realizada usando o software Trichoscan. Os resultados mostram que o Hairegen é um dispositivo seguro e eficaz na promoção do crescimento do cabelo em homens e mulheres de todas as idades e níveis de AAG NH de II a VI.

INTRODUÇÃO

A Alopecia Androgenética (AAG) é o distúrbio capilar mais comum, afetando homens e mulheres (Blume-Peytavi U) (Wang). A AAG é caracterizada por uma miniaturização progressiva não cicatricial do folículo piloso em homens e mulheres predispostos, geralmente em um padrão de distribuição específico. Sua etiologia é multifatorial e poligenética (Blumeyer).

AAG Masculina

Nos homens, AAG é uma característica dependente do andrógeno. O folículo piloso terminal torna-se suscetível à dihidrotestosterona, o que leva ao encurtamento da fase anágena e à miniaturização do cabelo terminal para velus. O desenvolvimento da AAG masculina é predominantemente hereditário. Nos homens, as análises familiares mostraram fortes taxas de concordância em gêmeos e maior risco para filhos com pai calvo.

A AAG masculina ocorre em todas as populações. A prevalência é maior em caucasianos, chegando a cerca de 80% em homens com mais de 70 anos. Na população asiática, uma prevalência de 46,9-60,0% foi relatada em homens com mais de 70 anos. Não há informações publicadas sobre a frequência da calvície em homens africanos. Um estudo mais antigo relatou que a calvície é quatro vezes menos comum em homens afro-americanos do que em caucasianos. A frequência e a gravidade da AAG masculina aumentam com a idade em todos os grupos étnicos.

Sinais iniciais de AAG, incluindo recessão frontal do cabelo e nas têmporas, geralmente se desenvolvem durante a adolescência. A progressão para recessão frontal profunda e/ou calvície do vértice também pode começar logo após a puberdade, embora na maioria dos homens o início seja mais tardio. Aos 70 anos, 50-60% dos homens caucasianos são carecas (Hamilton-Norwood VI-VII).

AAG Feminina

Pouco se sabe sobre a etiologia da AAG em pacientes do sexo feminino. Possivelmente, a AAG feminina de início precoce e tardio tenha características genéticas diferentes. A dependência androgênica também é incerta nas mulheres, ou seja, outros fatores parecem estar envolvidos. No entanto, é importante considerar que existe um subconjunto de mulheres com AAG e desregulação hormonal associada.

Assim como nos homens, a frequência e a gravidade da AAG na população aumentam com a idade nas mulheres. Dois estudos em mulheres caucasianas no Reino Unido e nos EUA relataram taxas de prevalência de 3-6% em mulheres com menos de 30 anos, aumentando para 29-42% em mulheres com 70 anos ou mais. A frequência é menor em mulheres orientais em comparação com as de descendência europeia. Não existem dados publicados sobre a frequência de AAG em mulheres africanas.

Tratamentos Atuais

Os tratamentos médicos com melhor classificação de nível de evidência para eficácia e segurança para AAG masculina são a finasterida oral e a solução tópica de minoxidil (Varothai). Para AAG feminina, a solução tópica de minoxidil parece ser o tratamento mais eficaz e seguro. Os tratamentos médicos correspondentes ao próximo nível de qualidade de evidência são algumas opções terapêuticas não aprovadas pela FDA comumente usadas, incluindo tratamentos anti-hormonais orais e tópicos. O tratamento cirúrgico do transplante capilar de unidade folicular é uma opção nos casos em que o tratamento médico não tenha tido êxito, embora haja alta variação nos resultados.

Os dispositivos médicos baseados em LLLT foram aprovados pela FDA como seguros e eficazes para o tratamento de AAG em homens e mulheres. A terapia com laser de baixa intensidade é usada como monoterapia ou como terapia concomitante com Minoxidil ou Finasterida. Os dispositivos LLLT usam fontes de luz de 630-660nm de até 5mW de potência por fonte de luz (Kim H) (Munck).

Relação Couro Cabeludo e Calvície

Um estudo in vivo (Hori) examinou a relação entre a espessura de cada camada da pele do couro cabeludo e o nível de calvície, em homens e mulheres. Os resultados mostram que há uma relação inversa significativa: à medida que a calvície avança, a pele fica mais fina, principalmente nos homens. Outro estudo (Choy) investigou a relação do formato do couro cabeludo e como a massagem ativa ao longo de 300 dias influenciou a espessura da pele e o estado de calvície. Os resultados mostraram que a massagem intensiva suaviza a pele e promove o crescimento do cabelo ao longo de quase um ano.

DISPOSITIVO HAIREGEN

Pilogics Hairegen (Figura 1) é um dispositivo pessoal de uso doméstico, portátil, para o crescimento do cabelo. Ele aplica múltiplas formas de estimulação no couro cabeludo, na chamada PCLT (*Pinpoint Current Light Therapy*) de forma altamente localizada e de alto gradiente. O dispositivo inclui um conjunto de 8 discos metálicos uniaxiais (Figura 2), alternadamente revestidos de zinco e de cobre (ou inicialmente revestidos de cobre). Os discos têm aproximadamente 32 mm de diâmetro, com cerca de 100 pontos cada.

O usuário rola os discos para frente e para trás no couro cabeludo tratado. Os pontos fornecem estimulação mecânica que pode causar desconforto, mas nenhuma ferida não intencional.

Figura 1: Dispositivo Heiregen

Figura 2: Discos metálicos pontiagudos

O dispositivo Hairegen inclui um aplicador recarregável que aplica pequena corrente AC (até 100Hz) através dos discos. Todos os discos de zinco são equipotenciais, e todos os discos de cobre são equipotenciais, assim a corrente flui entre os discos de revestimentos diferentes. A tensão é de até 32V e as correntes foram limitadas a 200μA. A estimulação elétrica como promotora de crescimento capilar foi estudada por poucos (Maddin) com campos de até 4.000 V/m. Através dos discos metálicos, o dispositivo Hairegen produz até 8.000 V/m.

Além disso, o dispositivo inclui um elemento de vibração que move as pontas em uma direção ortogonal à superfície do couro cabeludo (dentro/fora) e na direção lateral em relação ao caminho de movimento das pontas no couro cabeludo.

O zinco e o cobre (liga de Zn e Cu) foram escolhidos como oligoelementos benéficos conhecidos na inibição da 5-alfa-redutase (Sugimoto), um fator importante no início da AAG. Via corrente elétrica e interação eletroquímica natural com a

pele, vestígios de íons de zinco e cobre são depositados na pele nos pontos de contato das pontas metálicas.

Assim, a estimulação mecânica, a estimulação elétrica e a estimulação bioquímica ocorrem em regiões altamente localizadas. À medida que o usuário rola os discos para frente e para trás por vários minutos, milhares desses pontos são estimulados sobre a área do couro cabeludo alvo.

O dispositivo é controlado por um microcontrolador programável. O dispositivo desliga após um tempo pré-determinado. O usuário recebe feedback sonoro sobre o tratamento, por exemplo, quando o contato elétrico dos discos com o couro cabeludo é ruim. Os registros operacionais são mantidos em resolução de 1 segundo, para análise de conformidade e desempenho.

ESTUDOS

O dispositivo Hairegen foi comercializado como um dispositivo cosmético de uso doméstico para um grupo limitado de clientes. Os clientes receberam consultas e tratamento de uma clínica dirigida pelo Sr. Benitah, um tricologista altamente experiente (Hospital St. Louis, Paris, França), em Israel e na Alemanha.

Clientes adequados que escolheram o tratamento em casa com o dispositivo Hairegen foram observados como parte do procedimento operacional padrão da clínica.

Critério de Inclusão

Foram incluídos neste estudo clientes saudáveis de idades variadas, de 22 a 61 anos, homens e mulheres, que não fizeram uso de outras drogas para AAG, consentiram em usar o dispositivo por vários meses e realizarem acompanhamento regular. Para os homens, foram incluídos aqueles nos estágios II a VI de Norwood-Hamilton. Para as mulheres, aquelas nos estágios I a II de Ludwig foram incluídas.

Tratamento

Os clientes foram orientados a usar o aparelho várias vezes por semana, por 5 minutos cada vez. Reuniões e medições ocorreram antes do início do tratamento e aproximadamente a cada 2 meses. O uso real foi observado entrevistando os clientes durante suas reuniões de acompanhamento e verificando os registros operacionais dos dispositivos.

Medidas

Os clientes participantes tinham de 1 a 3 zonas marcadas no couro cabeludo. As zonas escolhidas foram nas áreas de calvície caracterizadas pelo padrão AAG, e também nas áreas limítrofes. As fotografias globais foram tiradas com a cabeça em um arnês de fixação (Figura 3), sob iluminação controlada e câmera controlada, para resultados repetíveis. Pequenas áreas ao redor das marcas foram recortadas e macrofotografias foram tiradas com um dermoscópio (Figura 4). O cabelo foi tingido antes da fotografia quando necessário, de acordo com as diretrizes TrichoScan (Hoffmann).

Cada zona foi fotografada 3 vezes em cada visita (para obter a média dos resultados e superar os problemas da fotografia, como cabelos soltos, etc.). Cada fotografia foi analisada (Figura 5) com o software TrichoScan V3.4.18.104 (TRICHOLOG GmbH). Não houve preparação de 3 dias da área medida para medir o cabelo telógeno, devido à natureza não formal e não obrigatória das visitas clínicas. O software fornece medição da densidade do cabelo e diferenciação em cabelo terminal e velus (Figura 6).

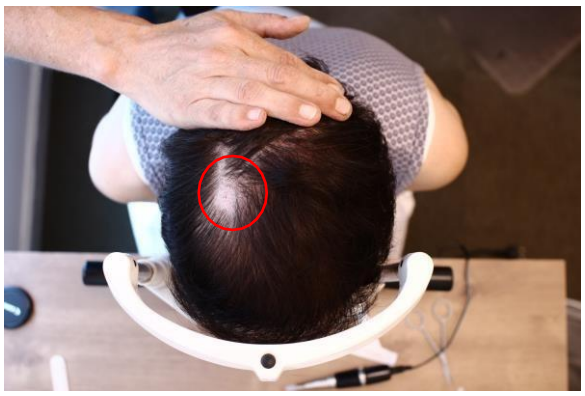

Figura 3: Fixação da cabeça, parada marcada

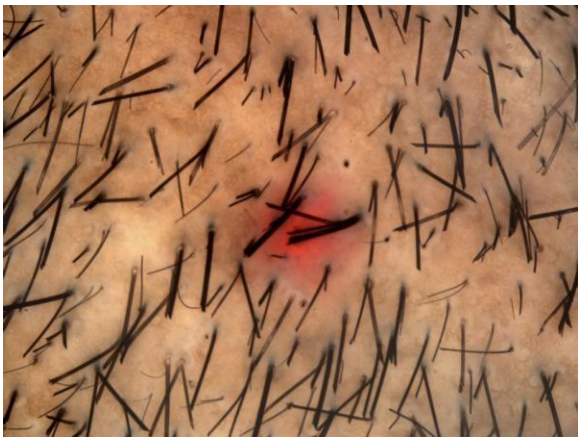

Figura 4: Foto-tricograma com ponto marcado

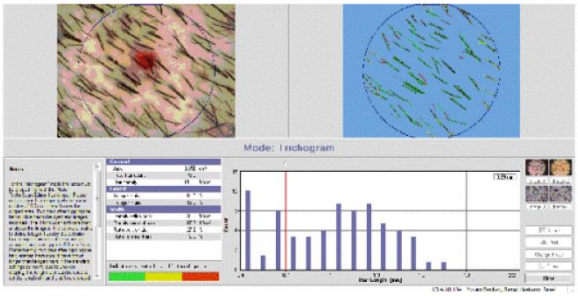

Figura 5: Análise TrichoScan

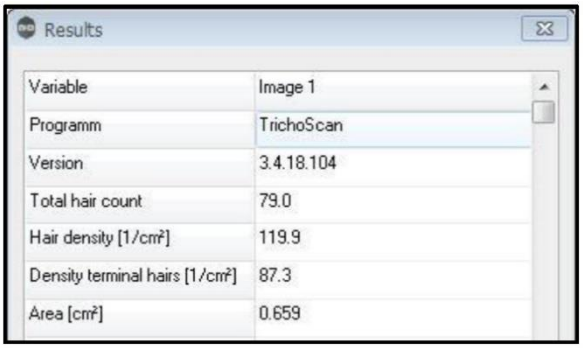

Figura 6: Resultados da análise do TrichoScan

Resultados

Foram excluídos dos resultados finais os clientes que se afastaram significativamente das diretrizes do estudo, assim como os clientes que tiveram um mau funcionamento grave do dispositivo, conforme descoberto por um técnico durante as visitas de acompanhamento e os arquivos de registro coletados (por exemplo, um mau funcionamento na saída da corrente elétrica através dos discos, um problema não observável pelo próprio cliente se o alerta sonoro é ignorado). Além disso, alguns clientes fizeram viagens frequentes e prolongadas ao exterior (duas semanas ou mais). Alguns levaram o aparelho consigo, mas a bateria acabou rapidamente, enquanto outros não usaram o aparelho suficientemente. Esses casos extremos também foram excluídos dos resultados finais. Além disso, a natureza não formal e não incentivada do estudo causou taxa de desistência considerável, que era normal para esses estudos, mas alta em relação aos ensaios clínicos formais.

Também foram excluídos dos resultados fototricogramas impróprios e resultados extremos que após reanálise de todas as fotografias e análises foram considerados errôneos devido a problemas de medição.

Um total de 56 clientes (Tabela 1) e 67 zonas medidas foram incluídos nos resultados. Devido à natureza da observação, geralmente havia uma única medida de acompanhamento de qualidade suficiente, portanto, cada zona é representada por um par de endpoints, sendo o primeiro o status pré-tratamento.

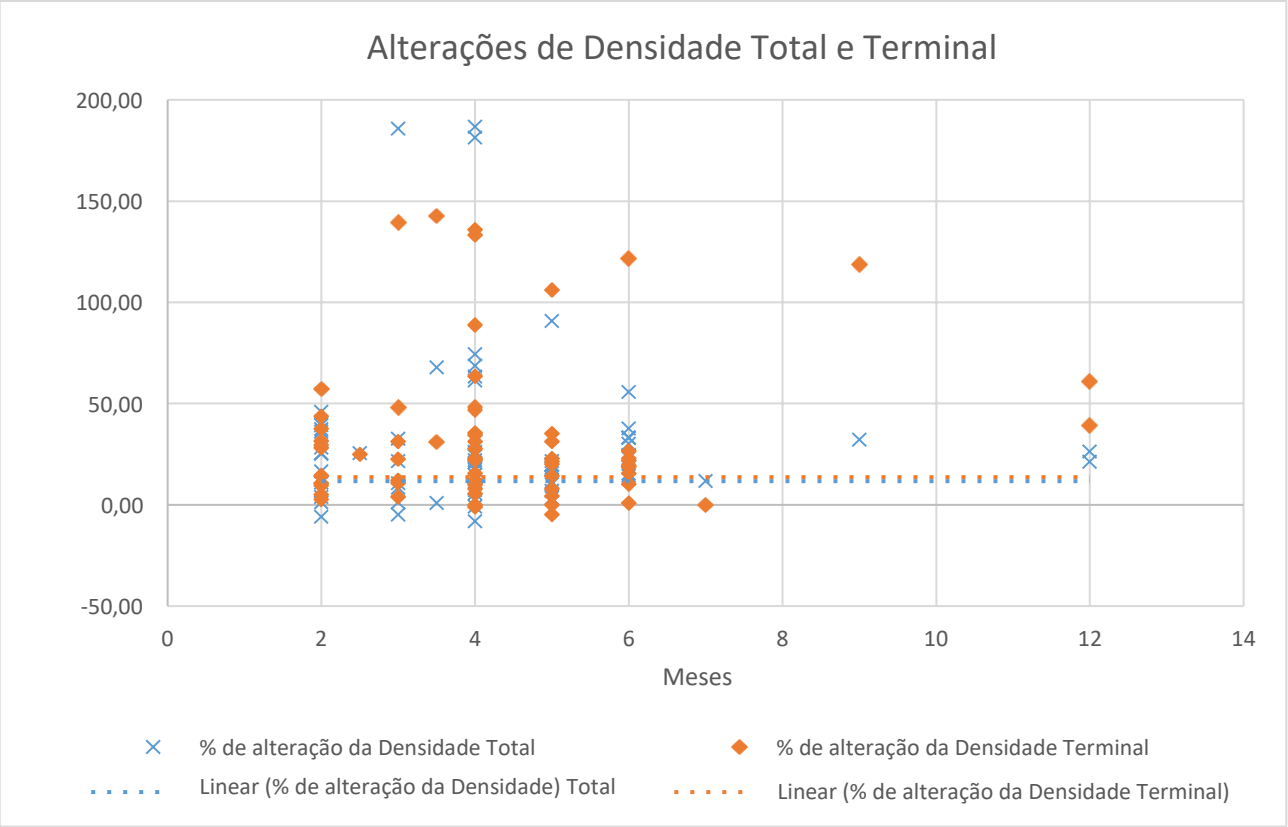

Figura 7: Resultados das medições

Sexo	Nº de Clientes	Med. Idade	Idade Mín.	Idade Máx.
Mulheres	5	58	42	61
Homens	51	38	22	59
Todos	**56**	**39**	**22**	**61**

Tabela 1: Clientes que participam do estudo

Os resultados (Figura 7) mostram a mudança na contagem capilar total e a mudança nos cabelos terminais, de cada zona, em percentual. Além disso, as tendências lineares para cada tipo de medição são desenhadas.

Os resultados por classe inicial de Norwood-Hamilton (as mulheres foram mapeadas a um nível comparável) são detalhados na Tabela 2. Os resultados incluem o número de zonas e as alterações medianas na Densidade Terminal e na Densidade Total.

Os resultados por faixa etária estão detalhados na Tabela 3. Os resultados incluem o número de zonas e as alterações medianas na Densidade Terminal e na Densidade Total por faixa etária.

Durante o período de observação, nenhum dos clientes da clínica se queixou de efeitos adversos ou pareceu sofrer de efeitos colaterais, sob a supervisão do especialista médico.

Tabela 2: Resultados por classe NH

Classe NH	Mensurações	Alteração Med. Densidade Terminal (%)	Alteração Med. Densidade Total (%)
2	10	32,80	27,11
2,5	7	31,10	10,65
3	14	15,10	20,74
3,5	2	105,30	20,77
4	18	22,20	23,82
4,5	2	73,30	93,55
5	6	15,00	21,74
6	8	19,30	19,58

	Sexo					
	Feminino			Masculino		
Faixa Etária	Mensurações	Alteração Med. de Densidade Total (%)	Alteração Média de Densidade Terminal (%)	Mensurações	Alteração Média de Densidade Total (%)	Alteração Média de Densidade Terminal (%)
2x				18	19,64	28,11
3x				18	23,35	20,65
4x	1	37,37	43,75	12	19,61	16,08
5x	3	39,37	34,34	14	24,16	25,57
6x	1	11,02	5,00			

Tabela 3: Estatísticas de participantes por faixa etária

Discussão

Os resultados demonstram uma melhora acentuada tanto na contagem de cabelos quanto na contagem de cabelos terminais para ambos os sexos, todas as faixas etárias e todas as classes de NH. Os autores escolheram a medida de resultados medianos em vez de médias, uma vez que as medianas são menos sensíveis a resultados extremos, embora os resultados das médias sejam maiores.

Na opinião do autor, por razões práticas, a métrica visual mais importante é a contagem de cabelos terminais. Durante o processo de desminiaturização, os pequenos pelos velus recuperam sua antiga largura e cor ao longo do tempo e, assim, tornam-se visíveis a olho nu, mesmo à distância. O cabelo terminal é provavelmente o que é considerado "recrescimento capilar" pela população-alvo do cliente.

Outra observação importante é a rápida resposta ao tratamento: Durante os primeiros 4 meses, observa-se uma melhora acentuada, às vezes dentro de 2 meses. Isso é importante para motivar o usuário a continuar usando o dispositivo conforme as instruções. Nos meses seguintes a taxa diminui.

É evidente que a taxa de evasão é considerável, conforme explicado anteriormente. Além disso, o período de 7 a 8 meses pode ser compensado pelos clientes com maior taxa de resposta e maior motivação. Portanto, os autores sentem que o resultado de 7-8 meses tem menor significância do que os anteriores.

Uma conclusão importante, durante a observação do funcionamento da clínica e do comportamento dos clientes, foi a importância do feedback direto e do registro de operação do uso do dispositivo. É uma tendência humana pular tratamentos, reduzi-los ou reduzir a intensidade do tratamento (principalmente a pressão do dispositivo no couro cabeludo). Dispositivos com feedback direto de defeito produziram resultados inferiores e foram menos utilizados, a ponto de excluir seu resultado. A comparação dos registros com o depoimento de seus clientes durante as visitas de acompanhamento também mostrou diferenças às vezes consideráveis, com o cliente sempre superestimando o número de tratamentos e seu período.

Os autores sugerem que o processo de calvície está relacionado a mudanças naturais de longo prazo no couro cabeludo, mas pode ser revertido fornecendo estímulos ao couro cabeludo, desencadeando o mecanismo de autocura e revigorando o couro cabeludo para sua condição anterior mais saudável, promovendo o crescimento do cabelo. Também é provável que, à medida que os folículos capilares se desminiaturizem, eles ajudem a pele a se curar, talvez por meio do grande reservatório de células-tronco presentes na protuberância do folículo piloso (Garza).

Outros ensaios clínicos são esperados no início de 2017 com unidades de produção em série. O novo modelo será semelhante ao modelo atual com mesma tecnologia PCLT. A inclusão de um dispositivo placebo ainda é investigada, dada a dificuldade de ocultar a diferença entre um dispositivo placebo e um dispositivo real, principalmente pelos espigões ao longo da circunferência dos discos metálicos.

Referências

Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, Reygagne P, Messenger A. "S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents." *British Journal of Dermatology, 164* (2011): 5-15.

Blumeyer, A., Tosti, A., Messenger, A., Reygagne, P., Del Marmol, V., Spuls, P., Trakatelli, M. "Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft; 9(6)* (2011): S1-S57.

Choy, H. "Detumescence Therapy of Human Scalp for Natural Hair Regrowth." *Journal of Clinical and Experimental Dermatology Research, 3(138)* (2012).

Garza, L., Yang, C., Zhao. T., Blatt, H., Lee, M., He, H., Stanton, D., Carrasco, L., Spiegel, J., Tobias, J., Cotsarelis, G. "Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34- positive hair follicle progenitor cells." *Journal of Clinical Investigation; 121(2)* (2011).

Hoffmann, R. "TrichoScan, a GCP-validated tool to measure hair growth." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 22(1)* (2008): 132-134.

Hori, H., Moretti, G., Rebora, A., Crovato, F. "The thickness of human scalp: normal and bald." *Journal of Investigative Dermatology 58(6)* (1972).

Kim H, Choi JW, Kim JY, Shin JW, Lee SJ, Huh CH. "Low-level light therapy for androgenetic alopecia: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled multicenter trial." *Dermatologic surgery; 39(8)* (2013): 1177-1183.

Maddin WS, Bell PW, James JH. "The Biological Effects of a Pulsed Electrostatic Fieldwith Specific Reference to Hair." *Int. Journal of Dermatology; 29(6)* (1990).

Munck, A., Gavazzoni, M., Trueb, R. "Use of Low-Level Laser Therapy as Monotherapy or Concomitant Therapy for Male and Female Androgenetic Alopecia." *Int. Journal of Trichology; 6(2)* (2014): 45-49.

Sugimoto, Y., López-Solache, I., Labrie, F., Luu-The, V. "Cations Inhibit Specifically Type I 5-alpha-Reductase Found in Human Skin." *Journal of Investigative Dermatology, 104* (1995): 775-778.

Varothai, S., Bergfeld, W. "Androgenetic Alopecia: An Evidence-Based Treatment Update." *American Journal of Clinical Dermatology, V. 15, I. 3* (2014): 217-230.

Wang, T.L., Zhou, C., Shen, Y.W., Wang, X.Y., Ding, X.L., Tian, S., Liu, Y., Peng, G.H., Xue, S.Q., Zhou, J.E., Wang, R.L., Meng, X.M., Pei, G.D., Bai, Y.H., Liu, Q., Li, H. and Zhang, J.Z. "Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities." *British Journal of Dermatology, 162* (2010): 843-847.