



INVESTIGAÇÃO

Albumina modificada pela isquemia como possível marcador de estresse oxidativo em pacientes com eflúvio telógeno ☆,☆☆



Unsal Savci ^{a,*}, Engin Senel ^b, Aynure Oztekin ^b, Mustafa Sungur ^c, Ozcan Erel ^d e Salim Neselioglu ^d

^a Departamento de Microbiologia Médica, Erol Olcok Education and Research Hospital, Hitit University, Çorum, Turquia

^b Departamento de Dermatologia, Faculty of Medicine, Hitit University, Çorum, Turquia

^c Departamento de Urologia, Erol Olcok Education and Research Hospital, Hitit University, Çorum, Turquia

^d Departamento de Bioquímica, Ataturk Training and Research Hospital, Ankara, Turquia

Recebido em 29 de maio de 2019; aceito em 10 de janeiro de 2020

Disponível na Internet em 13 de junho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Alopecia;
Estresse oxidativo;
Inflamação

Resumo

Fundamentos: O eflúvio telógeno é a forma mais comum de alopecia não cicatricial, caracterizado por perda difusa de cabelos. A albumina modificada pela isquemia é um marcador de estresse oxidativo e inflamação.

Objetivo: Comparar os níveis de albumina modificada pela isquemia em pacientes com eflúvio telógeno e controles saudáveis.

Métodos: Foram incluídos no estudo 91 pacientes diagnosticados com eflúvio telógeno e 35 voluntários saudáveis. O nível sérico de albumina modificada pela isquemia foi determinado por um método colorimétrico rápido e teste de ligação da albumina ao cobalto. Os resultados foram avaliados estatisticamente.

Resultados: Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os valores séricos de albumina nos grupos de pacientes e de controles ($p = 0,739$). Os valores séricos de albumina modificada pela isquemia foram significativamente maiores nos pacientes com eflúvio telógeno do que nos controles saudáveis ($p < 0,001$).

Limitações do estudo: Os valores do índice de massa corporal dos grupos de pacientes e controles não puderam ser calculados.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.01.005>

☆ Como citar este artigo: Savci U, Senel E, Oztekin A, Sungur M, Erel O, Neselioglu S. Ischemia modified albumin as a possible marker of oxidative stress in patients with telogen effluvium. An Bras Dermatol. 2020;95:447–51.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital de Educação e Pesquisa Erol Olcok, Hitit University, Çorum, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: unsalsavci@gmail.com (U. Savci).

Conclusão: Tanto quanto é do conhecimento dos autores, este é o primeiro estudo clínico a investigar o papel do estresse oxidativo na patogênese do eflúvio telógeno com a albumina modificada pela isquemia como marcador. Com base nos resultados do presente estudo, pode-se considerar que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese do eflúvio telógeno. São necessários mais estudos para respaldar os resultados deste trabalho, para demonstrar os possíveis efeitos do estresse oxidativo e investigar os outros marcadores de estresse oxidativo na patogênese do eflúvio telógeno.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O eflúvio telógeno (ET) é um tipo de alopecia não cicatricial caracterizada por queda de cabelos frequentemente aguda e difusa, causada ou induzida por várias doenças agudas e crônicas e eventos fisiológicos estressantes. A doença é uma das causas mais comuns de perda difusa de cabelos e sua patogênese é bastante heterogênea.¹ Headington tentou classificar a doença e sugeriu cinco patogenias diferentes: (1) liberação imediata de anágeno, (2) liberação imediata de telógeno, (3) liberação tardia de anágeno, (4) liberação tardia de telógeno e (5) anágeno curto.²

Cada folículo piloso passa por três fases cíclicas: anágena (crescimento), catágena (regressão que leva à apoptose) e telógena (repouso). Aproximadamente 100.000 fios de cabelos são encontrados no couro cabeludo, dos quais 10% a 15% estão na fase telógena e 85% a 90% na fase anágena. Em média, a fase anágena dura entre dois e seis anos, a fase catágena dura entre quatro e seis semanas e a fase telógena dura entre três e quatro meses no couro cabeludo.³ O fim da fase anágena e o início da fase catágena/telógena estão associados ao relógio biológico, um fenômeno altamente complexo com origem em base molecular no corpo humano. Várias alterações metabólicas devido à gravidez, desnutrição e diferentes condições estressantes podem afetar o relógio biológico dos folículos pilosos e, anormalmente, muitos folículos capilares podem entrar na fase telógena simultaneamente. Se o crescimento de uma parte significativa do cabelo na fase anágena for interrompido precocemente por algum estímulo, ele entrará na fase catágena, seguida pela fase telógena, resultará em ET.⁴ A patogênese do ET não é clara e muitos fatores ambientais e metabólicos desencadeantes podem desempenhar um papel em suas patogênese, como hormônios, toxinas, citocinas, nutrientes e deficiências de vitaminas e energéticas.⁵

Foi demonstrado que, como em muitas doenças, o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental nesses distúrbios. A presença de estresse oxidativo foi observada em muitas doenças dermatológicas, como dermatite seborreica, vitiligo, câncer de pele, líquen plano, dermatite atópica, acne vulgar, psoríase e pênfigo vulgar.⁶⁻¹²

Vários marcadores bioquímicos foram detectados no estresse oxidativo e na inflamação: a albumina modificada pela isquemia (AMI) é um desses marcadores, sendo usada para a detecção de isquemia miocárdica. Foi relatado que os níveis de AMI aumentam na disfunção das células endoteliais vasculares e nas doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Durante a isquemia, a capacidade de ligação da

albumina ao metal diminui devido aos danos causados pelos radicais livres na porção final do terminal amino (terminal N) de ligação ao metal.¹³ Essa nova albumina quimicamente alterada/degradada pela isquemia tecidual é denominada AMI e é usada como um marcador bioquímico sensível para isquemia e estresse oxidativo.¹⁴

Nos últimos anos, altos níveis de AMI têm sido associados a várias doenças relacionadas ao estresse oxidativo.¹⁵ Embora o número de estudos seja reduzido, altos níveis de AMI foram relatados em várias doenças dermatológicas, como vitiligo, psoríase e doença de Behçet.¹⁶⁻¹⁸ Elevação dos níveis ajustados de AMI e de sua mediana foi detectada em pacientes com alopecia areata, como relatado na literatura.¹⁹ Em um estudo recente, observou-se que o estresse oxidativo está intimamente associado à patogênese do ET.²⁰ A literatura não apresenta estudos que investiguem os níveis de AMI como biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes com ET. No presente estudo, os autores abordam a hipótese de que a patogênese do ET pode estar associada à AMI.

O objetivo deste estudo foi comparar os níveis de AMI em pacientes com ET e em controles saudáveis. Tanto quanto é do conhecimento dos autores, a literatura não apresenta estudos que investiguem o equilíbrio oxidante-antioxidante e o estresse oxidativo em pacientes com ET. Este é o primeiro estudo clínico que avalia o estresse oxidativo e os níveis de AMI nos pacientes com ET.

Métodos

Este estudo incluiu 91 pacientes (83 mulheres, oito homens) com mais de 18 anos atendidos na clínica de dermatologia com diagnóstico de ET e 35 voluntários saudáveis (31 mulheres, quatro homens). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina Tokat Gaziosmanpaşa com o número 19-KAEK-002 e foi feito de acordo com a Declaração de Helsinque. Um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os pacientes e voluntários saudáveis.

O diagnóstico foi feito por exame físico detalhado, histórico do paciente (queda de mais de 100 fios de cabelo por dia) e teste positivo de tração dos cabelos. O teste de tração dos cabelos é fortemente positivo no ET; para fazê-lo, prendem-se 40 a 60 fios do couro cabeludo com o polegar e o indicador, que são puxados suavemente. Se mais de 2-3 fios forem removidos com tração, o teste deve ser considerado positivo.

Tabela 1 Características demográficas dos grupos de pacientes e de controles, e níveis séricos de albumina e AMI

Parâmetro	Controles (n = 35)	Pacientes (n = 91)	p
Idade (média ± DP, anos)	32,08 ± 11,60	31,64 ± 12,86	p = 0,867
Sexo (masculino/feminino)	4/31	8/83	p = 0,736
Albumina sérica (média ± DP, g/L)	4,08 ± 0,11	4,08 ± 0,10	p = 0,739
AMI (média ± DP, g/L)	0,50 ± 0,09	0,77 ± 0,14	p < 0,001 ^a

AMI, albumina modificada por isquemia; DP, desvio-padrão.

^a Estatisticamente significativo.

Outras causas de perda de cabelo, como tricotilomania, alopecia areata, alopecia cicatricial e alopecia androgenética foram descartadas nos pacientes incluídos; todos os pacientes com distúrbios capilares adicionais foram excluídos do estudo. O grupo controle foi formado por voluntários que não apresentaram queixas de queda de cabelos submetidos aos mesmos critérios de exclusão do grupo de pacientes com ET.

Os critérios de exclusão para os pacientes e controles saudáveis foram: presença de doença sistêmica ou doença cardiovascular; histórico de cirurgia; dieta hipocalórica; perda acentuada de peso; tabagismo ativo; suplementação de ferro; presença de irregularidades menstruais; gravidez; lactação e queda de cabelo causada pelo uso de drogas. Foram excluídos todos os pacientes com possíveis condições que pudessem alterar o nível de AMI. Amostras de sangue venoso dos pacientes e controles foram coletadas após pelo menos 8 horas de jejum. As amostras foram centrifugadas a 1.500 g por 10 minutos e as amostras de soro foram separadas. As amostras de soro separadas foram colocadas em tubos Eppendorf e armazenadas em um *freezer* a -80°C .

O nível de AMI foi medido com o teste de ligação da albumina ao cobalto, um método colorimétrico rápido desenvolvido por Bar-Or et al.²¹ O método baseia-se na redução da capacidade da albumina sérica humana de se ligar a íons cobalto (Co^{2+}), em decorrência de isquemia. Como resultado do processo isquêmico, a albumina alterada se ligou menos ao Co (II) e uma quantidade de Co^{2+} adicional (não ligada) formava um complexo com ditiotreitol; esse complexo foi medido espectrofotometricamente a 450 nm. O nível de albumina plasmática foi medido no analisador automático pelo método do bromocresol verde (Architect Plus C8000, Abbott, EUA).

O SPSS versão 23.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA; licenciado pela Hitit University) foi usado para as análises estatísticas. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para verificar a suposição de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas (albumina sérica, AMI). Para todas as variáveis testadas, a suposição de normalidade foi válida. O teste *t* para amostras independentes e o teste exato de Fisher foram usados para detectar possíveis diferenças de idade e sexo entre os pacientes e os controles. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

A idade média foi de $31,64 \pm 12,86$ anos no grupo de pacientes e $32,08 \pm 11,60$ anos nos controles. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a idade e sexo ($p = 0,867$ e $p = 0,736$,

respectivamente). Também não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto aos valores de albumina ($p = 0,739$). O valor médio de AMI foi significativamente maior no grupo de pacientes ($0,77 \pm 0,14$ g/L) do que no grupo controle ($0,50 \pm 0,09$ g/L), uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). As características demográficas, os valores de albumina e AMI e os valores estatísticos dos grupos são apresentados na [tabela 1](#).

Discussão

O ET é uma doença caracterizada pelo afinamento ou queda de cabelos em resposta à entrada precoce do cabelo na fase telógena. O distúrbio foi descrito pela primeira vez em 1961 por Kligman. As características diagnósticas do ET são afinamento do cabelo afetado e queda difusa dos cabelos com um teste de tração dos cabelos fortemente positivo em um couro cabeludo que parece normal. A história do paciente frequentemente apresenta um fator desencadeante para ET.¹

A AMI foi aceita como marcador de isquemia miocárdica pelo FDA. Como resultado da exposição a espécies reativas de oxigênio no caso de isquemia, a capacidade de ligação da albumina a metais (cobalto, cobre, zinco) diminui.¹⁵ Esse marcador não é específico apenas para lesões e isquemia do miocárdio. Os níveis de AMI foram relatados em diversas doenças, tais como sepse, câncer, diabetes, doença hepática crônica e asma.²²⁻²⁶

A AMI foi descrita como um biomarcador de estresse oxidativo e tem sido extensivamente estudada.²¹ Suscetibilidade, especificidade, capacidade e valores preditivos positivos e negativos de AMI foram apontados como maiores do que os outros biomarcadores estudados. Não há estudo relatado na literatura que investigue o estresse oxidativo nos pacientes com ET. Tanto quanto é do conhecimento dos autores, um número limitado de estudos foi feito para avaliar os níveis de AMI em doenças dermatológicas.

Ataset al. investigaram a importância do estresse oxidativo na patogênese do vitiligo, mediram o nível de AMI; naquele estudo, os níveis de AMI foram estatisticamente mais altos no grupo de pacientes do que no grupo controle ($p < 0,0001$).¹⁶

Özdemir et al. relataram que os níveis de AMI eram significativamente mais altos em pacientes com psoríase em comparação com controles saudáveis. Eles observaram que a AMI poderia ser produzida como uma resposta adaptativa à hipóxia crônica e ao estresse oxidativo, responsável pela inflamação sistêmica na psoríase, e que o estresse oxidativo desempenha um papel no desenvolvimento da psoríase.¹⁷ Em

outro estudo, Omma et al. avaliaram o papel da AML como biomarcador da atividade da doença de Behçet. Naquele estudo, os níveis séricos de AML foram significativamente maiores na doença de Behçet do que em voluntários saudáveis ($p < 0,001$).¹⁸ Assim como os resultados de doenças dermatológicas anteriores relatadas na literatura, no presente estudo os níveis séricos de AML foram estatisticamente mais altos em pacientes com ET do que em controles saudáveis ($p < 0,001$). Este e estudos anteriores respaldam a relação entre o estresse oxidativo e a patogênese dessas doenças dermatológicas.

Uma hipótese é que a pele do couro cabeludo possa ter sido cronicamente exposta a agentes pró-oxidantes endógenos e ambientais, que levaria à formação de espécies reativas de oxigênio e danos aos componentes celulares (p.ex., ácidos nucleicos, proteínas e lipídios da membrana celular), o que poderia resultar em deterioração do equilíbrio antioxidante/oxidante. Além disso, uma defesa antioxidante insuficiente e produção excessiva de radicais livres podem contribuir para a formação de estresse oxidativo.²⁶ É importante enfatizar que há um aumento nos níveis de AML nos casos de hipóxia, acidose e danos nos tecidos causados por radicais livres.¹⁷ Os níveis de AML podem ser mais altos em pacientes com ET, pois o aumento de radicais de oxigênio afeta a estrutura da albumina. A limitação deste estudo foi que os valores do índice de massa corporal dos grupos de pacientes e controles não puderam ser calculados.

Conclusão

O estresse oxidativo pode desempenhar um papel importante na patogênese do ET. Este foi o primeiro estudo clínico a investigar o papel do estresse oxidativo na patogênese do ET com o uso da AML como marcador. Além disso, este estudo poderia fornecer evidências significativas de que a terapia antioxidante seria útil na ET. São necessários mais estudos para respaldar os resultados desta investigação, demonstrar os possíveis efeitos do estresse oxidativo e investigar os outros marcadores do estresse oxidativo na patogênese do eflúvio telógeno.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Unsal Savci: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Engin Senel: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Aynure Oztekin: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura.

Mustafa Sungur: Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito.

Ozcan Erel: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Salim Neselioglu: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. Rebora A. Proposing a Simpler Classification of Telogen Effluvium. *Skin Appendage Disord.* 2016;2:35–8.
2. Headington JT. Telogen effluvium New concepts and review. *Arch Dermatol.* 1993;129:356–63.
3. Grover C, Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:591–603.
4. Malkud S. Telogen effluvium: a review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:1–3.
5. Trüeb RM. Telogen Effluvium: Is There a Need for a New Classification? *Skin appendage disorders.* 2016;2:39–44.
6. Ozturk P, Arican O, Belge Kurutas E, Karakas T, Kabakci B. Oxidative stress in patients with scalp seborrheic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2013;21:80–5.
7. Akoglu G, Emre S, Metin A, Akbas A, Yorulmaz A, Isikoglu S, et al. Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:701–6.
8. Sander CS, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2003;148:913–22.
9. Sapuntsova SG, Lebed'ko OA, Shchetkina MV, Fleishman MY, Kozulin EA, Timoshin SS. Status of free-radical oxidation and proliferation processes in patients with atopic dermatitis and lichen planus. *Bull Exp Biol Med.* 2011;150:690–2.
10. Grange PA, Weill B, Dupin N, Batteux F. Does inflammatory acne result from imbalance in the keratinocyte innate immune response? *Microbes Infect.* 2010;12:1085–90.
11. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM. Oxidative stress and psoriasis: The effect of anti-tumour necrosis factor- α inhibitor treatment. *Br J Dermatol.* 2013;168:984–9.
12. Yesilova Y, Ucmak D, Selek S, Dertlioğlu SB, Sula B, Bozkus F, et al. Oxidative stress index may play a key role in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:465–7.
13. Kılıç S, Işık S, Hiz MM, Çakır DÜ, Türkön H, Cevizci S, et al. The ischemia modified albumin and mean platelet volume levels in patients with Behçet's disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:345–8.
14. Özcan O, Erdal H, İlhan G, Demir D, Gürpınar AB, Neşelioglu S, et al. Plasma Ischemia-Modified Albumin Levels and Dynamic Thiol/Disulfide Balance in Sickle Cell Disease: A Case-Control Study. *Türk J Hematol.* 2018;35:265–70.
15. Işık S, Kılıç S, Öğretmen Z, Çakır DÜ, Türkön H, Cevizci S, et al. The correlation between the psoriasis area severity index and ischemia-modified albumin, mean platelet volume levels in patients with psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:290–3.
16. Ataş H, Kocabıyık M, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M. Usefulness of ischemia modified albumin in predicting oxidative stress in patients with vitiligo. *Biomark Med.* 2017;11:439–49.

17. Ozdemir M, Kiyici A, Balevi A, Mevlitoğlu I, Peru C. Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37:610–4.
18. Omma A, Sandikci SC, Colak S, Tecer D, Yucel C, Ozbalkan Z. Serum calprotectin and ischemia modified albumin levels as markers of disease activity in Behçet's disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35:609–13.
19. Incel-Uysal P, Akdogan N, Alli N, Oktem A, Candar T, Topcuoglu C, et al. Assessment of Metabolic Profile and Ischemia-modified Albumin Level in Patients with Alopecia Areata: A Case-Control Study. *Indian J Dermatol*. 2019;64:12–8.
20. Savci U, Sahin M, Senel E, Oztekin A, Muslu U, Sungur M, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with telogen effluvium: is oxidative stress important in the pathogenesis of telogen effluvium? *Turk J Dermatol*. 2019;13:131–4.
21. Yin M, Liu X, Chen X, Li C, Qin W, Han H, et al. Ischemia-modified albumin is a predictor of short-term mortality in patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2017;37:7–12.
22. Huang QX, Ma J, Wang YS. Significance of preoperative ischemia-modified albumin in operable and advanced gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2018;22:477–85.
23. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78:136–42.
24. Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:1817–21.
25. Dogru M, Akoglu H, Kilinckaya MF, Ulfer G. Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116:e522–8.
26. Prie BE, Voiculescu VM, Ionescu-Bozdog OB, Petrucescu B, Iosif L, Gaman LE, et al. Oxidative stress and alopecia areata. *J Med Life*. 2015;8:43–6.