

# Surgical & Cosmetic Dermatology

Volume 10 • Número 3 • Suplemento 1 • Julho - Setembro 2018

**Eficácia da associação de nutrientes na regulação do ciclo pilar e na queratinogênese: bases moleculares**

Tratamento de rosácea com toxina botulínica

Foliculite supurativa crônica de couro cabeludo: desafio terapêutico

**Síndrome de Favre-Racouchot: ótima resposta ao tratamento cirúrgico**



# Surgical & Cosmetic Dermatology

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia  
Publicação Trimestral

[www.surgicalcosmetic.org.br](http://www.surgicalcosmetic.org.br)

## **PERIODICIDADE TRIMESTRAL**

### **EDITORA CHEFE**

**Bogdana Victoria Kadunc**

*Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.  
Hospital do Servidor Público Municipal - São Paulo (SP), Brasil.*

### **CO-EDITORES**

**Adilson Costa**

*Emory University School of Medicine – Atlanta (GA), EUA.*

**Ada Trindade Almeida**

*Hospital do Servidor Público Municipal - São Paulo (SP), Brasil.*



**Sociedade Brasileira de Dermatologia**

Afiliada à Associação Médica Brasileira

[www.sbd.org.br](http://www.sbd.org.br)

## **Surgical & Cosmetic Dermatology**

*SURGICAL & COSMETIC DERMATOLOGY*

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

Official Publication of Brazilian Society of Dermatology

Publicação Trimestral (Quarterly Edition)

ISSN 1984-5510 ● ISSN-e 1984-8773 ● Julho - Setembro 2018 ● Volume 10 ● Número 3

### **Diretoria Executiva**

---

Presidente:

*José Antonio Sanches Junior | SP*

Vice-Presidente:

*Sérgio Luiz Lira Palma | PE*

Secretário Geral:

*Flávio Barbosa Luz | RJ*

Tesoureira:

*Maria Auxiliadora Jeunon Sousa | RJ*

Primeiro Secretário:

*Hélio Amante Miot | SP*

Segunda Secretária:

*Sílvia Maria Schmidt | SC*

### **Editores**

---

**Editora-chefe:**

Bogdana Victoria Kadunc

*Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC*

*Hospital do Servidor Público Municipal - São Paulo (SP), Brasil.*

**Co-editores:**

Adilson Costa

*Emory University School of Medicine, Atlanta/GA, USA.*

Ada Trindade Almeida

*Hospital do Servidor Público Municipal - São Paulo (SP), Brasil.*

### **Editores de áreas**

---

**Laser e Tecnologia**

Celia Kalil

*Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.*

Cirurgia Cosmética e Cosmiatria

Doris Hexsel

*Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia - Porto Alegre (RS), Brasil.*

**Cirurgia dermatológica reconstrutiva**

Emerson Vasconcelos de Andrade Lima

*Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Santa Casa de Misericórdia do Recife - Recife (PE), Brasil.*

**Tricologia**

Fabiane Mulinari-Brenner

*Universidade Federal do Paraná e Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.*

**Diagnóstico por Imagens em Dermatologia**

Gisele Gargantini Rezze

*Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital A. C. Camargo - São Paulo (SP), Brasil.*

**Oncologia Cutânea**

Lauro Lourival Lopes Filho

*Universidade Federal do Piauí - Teresina (PI), Brasil.*

**Cirurgia de unhas**

Nilton Di Chiacchio

*Hospital do Servidor Público Municipal - São Paulo (SP), Brasil.*

---

### **Editora Júnior**

**Mayra Ianhez**

*Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO), Brasil.*

# Surgical & Cosmetic Dermatology

## Conselho Editorial

Alcidarta dos Reis Gadelha  
Faculdade de Medicina da Universidade Estadual da  
Amazônia - Manaus (AM), Brasil.

Ana Maria Costa Pinheiro  
Universidade de Brasília - Brasília (DF), Brasil.

André Luiz Simião  
Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
(PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

Antonela Tosti  
Università di Bologna - Bologna (BO), Itália.

Antonio Picoto  
Centro de Dermatologia Medico-Cirúrgica - Lisboa,  
Portugal.

Caio César Silva de Castro  
Santa Casa de Misericórdia de Curitiba - Curitiba (PR),  
Brasil.

Carlos Baptista Barcaui  
Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de  
Janeiro (RJ), Brasil.

Carlos D' Aparecida Machado  
Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo (SP), Brasil.

Cleide Ishida  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de  
Janeiro (RJ), Brasil.

Denise Steiner  
Faculdade de Medicina de Mogi das Cruzes - São Paulo  
(SP), Brasil.

Eckart Haneke  
Inselspital University Hospital - Bern (CH), Suíça

Ediléia Bagatin  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) -  
São Paulo (SP), Brasil.

Emmanuel França  
Universidade de Pernambuco (UPE) - Recife (PE),  
Brasil.

Enrique Hernandez Perez  
Centro de Dermatología y Cirugía Cosmética (CDCC)  
- São Salvador, El Salvador.

Érico Pampado Di Santis  
Universidade de Taubaté (UNITAU) - Taubaté (SP),  
Brasil.

Felipe Boshnia Cerci  
Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil

Francisco M. Paschoal  
Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo (SP), Brasil.

Gabriel Gontijo  
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo  
Horizonte (MG), Brasil.

Hamilton Stolf  
Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Es-  
tadual Paulista (UNESP) - Botucatu (SP), Brasil.

Heitor de Sá Gonçalves  
Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - Fortaleza  
(CE), Brasil.

Humberto Ponzio  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)  
- Porto Alegre (RS), Brasil.

Izelda Carvalho Costa  
Universidade de Brasília - Brasília (UNB), Brasil.

Jean Carruthers  
University of British Columbia - Vancouver (BC),  
Canadá.

Jorge Ocampo Candiani  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González,  
Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) -  
Monterrey (NL), - México.

José Roberto Pereira Pegás  
Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Gua-  
rulhos (SP), Brasil

Juliano Villaverde Schmidt  
Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Faculdade  
Evangélica do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

Lia Cândida Miranda de Castro  
Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO),  
Brasil.

Luis Antonio Torezan  
Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP),  
Brasil.

Luiz Fernando F. Kopke  
Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago,  
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) -  
Florianópolis (SC), Brasil.

Mercedes Florez  
Florida International University - Miami (FL), Estados  
Unidos da América.

Marcia Ramos e Silva  
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Univer-  
sidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de Janeiro  
(RJ), Brasil.

Maria Fernanda Gavazzoni  
Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de  
Janeiro (RJ), Brasil.

Maria Helena Lesqueves Sandoval  
Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes  
(HUCAM), Universidade Federal do Espírito Santo  
(UFES) - Vitória (ES), Brasil.

Mauro Enokihara  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - São  
Paulo (SP), Brasil.

Miriam Sotto  
Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP),  
Brasil.

Monica Azulay  
Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de  
Janeiro (RJ), Brasil.

Miguel SanchezViera  
Instituto de Dermatología Integral (IDEI) & Hospital  
Quirón San Camilo - Madri, Espanha.

Omar Lupi  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Rio de  
Janeiro (RJ), Brasil.

Paulo Ricardo Criado  
Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP),  
Brasil.

Roberto Gomes Tarlé  
Serviço de Dermatologia Santa Casa de Curitiba -  
Curitiba (PR), Brasil.

Rossana Ruth G.V. Gonçalves  
Universidade Federal do Pará - Belém (PA), Brasil.

Samira Yarak  
Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNI-  
VASF) - Petrolina (PE), Brasil.

Sarita Bezerra  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Recife  
(PE), Brasil.

Tânia Cestari  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto  
Alegre (RS), Brasil.

## Conselho Internacional de Revisores

Alastair Carruthers  
University of British Columbia - Vancouver (BC), Ca-  
nadá.

Dee Anna Glaser  
St. Louis University School of Medicine - Saint Louis  
(MO), Estados Unidos da América.

Ellen Marmur  
Icahn School of Medicine at Mount Sinai - Nova York  
(NY), Estados Unidos da América.

Hermênio C. Lima  
McMaster University - Hamilton (ON), Canada

Jerry Brewer  
University of South Carolina - Colúmbia (SC), Estados  
Unidos da América.

John A. Zitelli  
University of Pittsburgh Medical Center - Pittsburgh  
(PA), Estados Unidos da América.

Leslie Baumann  
Baumann Cosmetic and Research Institute - Miami  
(FL), Estados Unidos da América.

Robert Baran  
Nail Disease Centre - Cannes, França.

Rainer Rompel  
Clinic Kassel - Kassel, Alemanha.

William Hanke  
University of Iowa - Iowa City (IA), Estados Unidos  
da América.

Zoe Diana Draelos  
Duke University - Durham (NC), Estados Unidos da  
América.

**A/C SURGICAL & COSMETIC DERMATOLOGY**

Av. Rio Branco, 39 18º andar  
 Cep: 20.090-003  
 Rio de Janeiro-RJ, Brasil.  
 Fone: 55 (21) 2253-6747  
 E-mail: [surgical@sbd.org.br](mailto:surgical@sbd.org.br)  
 website: [www.surgicalcosmetic.org.br](http://www.surgicalcosmetic.org.br)

A *Surgical & Cosmetic Dermatology* é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) em parceria com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica. O conteúdo técnico-científico apresentado nesta publicação é de co-propriedade da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Editada por: Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Informações sobre a Assinatura da Surgical & Cosmetic Dermatology podem ser encontradas no site [www.surgicalcosmetic.org.br](http://www.surgicalcosmetic.org.br)



©2018 Sociedade Brasileira de Dermatologia.  
 Website: [www.sbd.org.br](http://www.sbd.org.br)

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBD.

Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/98. Nenhuma parte dessa publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia por escrito da Sociedade Brasileira de Dermatologia, sejam quais forem os meios empregados: eletrônico, mecânico, fotográfico, gravação ou quaisquer outros.

Material de distribuição à classe médica.

A revista consta no Depósito Legal, na Biblioteca Nacional, de acordo com o Decreto nº 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

Licença Creative Commons

**INDEXAÇÕES**

- Sumários.org  
([www.sumarios.org/](http://www.sumarios.org/))
- DOAJ  
(<https://doaj.org/>)
- Latindex  
([www.latindex.org](http://www.latindex.org))
- Lilacs  
(<http://bases.bireme.br/>)
- SCOPUS  
(<http://www.scopus.com/home.url>)
- Periódica  
(<http://periodica.unam.mx>)
- Redalyc  
(<http://www.redalyc.org>)

**PERIODICIDADE TRIMESTRAL**

**EQUIPE TÉCNICA**  
 Bruno Abraão de Souza  
 Marcella Justo  
 Nazareno Nogueira de Souza

**BIBLIOTECÁRIA**  
 Vanessa Zampier

**ASSINATURAS**  
 R\$ 250,00 e \$180 dólares

Informações de pagamento no site:  
**[www.surgicalcosmetic.org.br](http://www.surgicalcosmetic.org.br)**





@surgicalsbdb



@surgical\_sbd

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia  
 JULHO/AGOSTO/SETEMBRO 2018 • Volume 10 • Número 3; Supl. 1  
 ISSN:1984-5510  
 Online ISSN: 1984-8773

		<b>Artigos Originais / Originals Articles</b>	
	Efeito de uma associação de nutrientes na papila dérmica folicular humana: estudo <i>in vitro</i> <i>The effects of an association of nutrients on human follicular dermal papilla: an in vitro study</i> Flávia Alvim Sant'Anna Addor, Camila Sirieiro Abreu Melo, Juliana Cotta Vieira		9
	Eficácia da associação de nutrientes na regulação do ciclo pilar e na queratinogênese: bases moleculares <i>Efficacy of a nutrient association on hair cycle regulation and keratinogenesis: molecular basis</i> Flávia Alvim Sant'Anna Addor		14
	Avaliação da atividade hidratante e protetora da barreira cutânea de produto para uso tópico contendo isomerato de sacarídeo e hidroxietil ureia <i>Evaluation of the moisturizing and protective activity of a topical product containing saccharide isomerate and hydroxyethyl urea, on the skin barrier</i> Samanta Nunes, Juliana Cotta Vieira, Camila Sirieiro Abreu Melo		19
	Avaliação da atividade anti-inflamatória <i>in vitro</i> de um produto de administração oral contendo peptídeos de colágeno, Delphinol® vitamina C e hibiscus <i>In vitro evaluation of the anti-inflammatory activity of an oral administration product containing collagen peptides, Delphinol®, vitamin c and hibiscus</i> Samanta Nunes, Andrea Costa Fruet, Rodrigo Vieira Rodrigues, Juliana Cotta Vieira		27
<hr/>			
		<b>Relatos de Caso / Case Reports</b>	
	Complicação rara e grave de peeling superficial <i>Rare and severe complication in a superficial peeling</i> Larissa Magoga Biselli Vanessa Soares do Nascimento, Raquel de Melo Carvalho, Rafaela Magoga Cubo, Maria Cristina Jacomette Maldonado, Domingos Jordão Neto		33
	Tratamento de rosácea com toxina botulínica <i>Treatment of rosacea with botulinum toxin</i> Carlos Roberto Antonio, Lívia Arroyo Trídico, João Roberto Antonio		36
	Foliculite supurativa crônica de couro cabeludo: desafio terapêutico <i>Chronic suppurative folliculitis of the scalp: a therapeutic challenge</i> Nurimar Conceição Fernandes, Taissa Cañedo Magalhães, Danielle Carvalho Quintella, Tullia Cuzzi		40
	Síndrome de Favre-Racouchot: ótima resposta ao tratamento cirúrgico <i>Favre-Racouchot syndrome: optimal response to surgical treatment</i> Ana Luisa De Rezende Almeida, Isis Muniz De Alencar Sampaio, Ludmilla Cardoso Gomes, Luisa Preisler, Sílvia Regina Martins, Ed Wilson Tsuneo Roscoe		44
	Apresentação atípica e exuberante de nevo sebáceo de Jadassohn <i>Atypical and exuberant presentation of sebaceous nevus of Jadassohn</i> Débora Bergami Rosa Soares, Fernanda Cabral, Monisa Martins Nóbrega, Daniel Lago Obadia, Roberto Souto da Silva		48

# Sumário / Table of contents

<b>Hidradenoma poroide: um raro tumor de anexo</b>	<b>52</b>
<i>Poroid hidradenoma: a rare adnexa tumor</i>	
Yasmin Gama Abuawad, Fabiana Oliveira da Silva, Larissa Karine Leite Portocarrero, Ticiane de Andrade Castelo Branco Diniz, Andreza Telles Westin, Neusa Yuriko Sakai Valente	
<b>Semelhanças entre um pseudolipoma pós-traumático e um lipossarcoma: relato de caso</b>	<b>55</b>
<i>Similarities between a post-traumatic pseudolipoma and a liposarcoma: a case report</i>	
Márcio Martins Lobo Jardim, Ticiane de Andrade Castelo Branco Diniz, Thaís do Amaral Carneiro Cunha, Neusa Yuriko Sakai Valente	
<b>Porokeratoma: uma nova entidade clínica?</b>	<b>58</b>
<i>Porokeratoma: a new clinical entity?</i>	
Fabiana Oliveira da Silva, Ticiane de Andrade Castelo Branco Diniz, Yasmin Gama Abuawad, Maria Isabel Ramos Saraiva, Marcella Amaral Horta Barbosa, Thais Amaral Carneiro Cunha, Neusa Yuriko Sakai Valente	
<b>Angiossarcoma cutâneo exuberante na face</b>	<b>61</b>
<i>Exuberant facial cutaneous angiosarcoma</i>	
Livia Matida Gontijo, Elaine Cristina Faria Abrahao Machado, Ana Helena Kalies Oliveira, Luana Siva Martins, Luis Antonio Brandi Filho, Felipe Borba Calixto Santos	
<b>Carcinoma espinocelular no pé: apresentação atípica</b>	<b>65</b>
<i>Squamous cell carcinoma in the foot: an atypical presentation</i>	
André Luiz Simião, Marcela Baraldi Moreira, Livia Carolina Dela Coletta Pelliccioni, Vanessa de Sousa Mançano	
<b>Metástase cutânea de carcinoma folicular de tireóide mimetizando granuloma piogênico</b>	<b>68</b>
<i>Cutaneous metastasis of follicular thyroid carcinoma mimicking pyogenic granuloma</i>	
Caroline Paías Ribeiro, Fabiana Oliveira da Silva, Ticiane de Andrade Castelo Branco Diniz, Mario Cezar Pires, Neusa Yuriko Sakai Valente	

# Efeito de uma associação de nutrientes na papila dérmica folicular humana: estudo *in vitro*

*The effects of an association of nutrients on human follicular dermal papilla: an in vitro study*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201810311024>

## RESUMO

**Introdução:** O processo de envelhecimento cutâneo inclui um declínio funcional das estruturas do couro cabeludo, com atrofia progressiva da derme e das papilas dérmicas foliculares, essenciais à nutrição e metabolismo do folículo piloso. Esses fenômenos estão diretamente relacionados a pior qualidade da haste capilar.

**Objetivo:** Avaliar o impacto de uma associação de nutrientes na papila dérmica folicular influenciando a queratinogênese.

**Métodos:** Culturas celulares de papilas dérmicas humanas foram incubadas com uma associação de vitaminas A, C, D, E, as do complexo B, oligoelementos e aminoácidos constituintes da queratina durante 72 horas, em três concentrações distintas, contra uma cultura-controle, não tratada; foi então determinada a taxa da proliferação celular de fibroblastos da papila.

**Resultados:** As diferentes concentrações avaliadas promoveram aumento significativo da proliferação celular em relação ao grupo-controle, mas sem diferença significativa entre as concentrações estudadas.

**Conclusão:** A associação de nutrientes estudada foi capaz de atuar significativamente na proliferação das células da papila dérmica do folículo piloso humano, restabelecendo condições mais adequadas para a síntese da haste.

Esses achados demonstram um potencial relevante na estratégia de abordagem em alopecias de causas variadas, incluindo a alopecia relacionada ao envelhecimento (senescente).

**Palavras-Chave:** Alopecia; Derme; Envelhecimento; Nutrientes; Técnicas *in vitro*

## ABSTRACT

**Introduction:** The skin aging process includes a functional decline of the scalp's structures, with progressive atrophy of the dermis and follicular dermal papillae, which are crucial to the nutrition and metabolism of the hair follicle. These phenomena are directly related to a poor quality of the hair shaft.

**Objective:** To evaluate the influence of a combination of nutrients on the keratinogenesis in the follicular dermal papilla.

**Methods:** Cell cultures of human dermal papillae were incubated with a combination of A, C, D, E and B-complex vitamins, in addition to trace elements and keratin amino acids during 72 hours, in three different concentrations. These cultures were compared to an untreated control-culture. The papilla's fibroblasts cell proliferation rate was determined after 72 hours.

**Results:** The diverse concentrations evaluated promoted significant increase in cell proliferation as compared to the control group, however there was no significant difference between the concentrations studied.

**Conclusion:** The studied association of nutrients was capable to significantly act on the proliferation of cells in the human hair follicle's dermal papilla, restoring more favorable conditions for the synthesis of the hair shaft. These findings demonstrate the presence of a significant potential in the approach strategy various causes of alopecia, including alopecia related to aging (senescent).

**Keywords:** Alopecia; Aging; Dermis; In vitro techniques; Nutrients

## Artigo Original

### Autores:

Flávia Alvim Sant'Anna Addor<sup>1</sup>  
Camila Sirieiro Abreu Melo<sup>2</sup>  
Juliana Cotta Vieira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medcin Pesquisa (Centro de Pesquisa Clínica - Grupo Medcin) - Osasco (SP), Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Pesquisa Clínica, Farmoquímica Melora (FQM Melora) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>3</sup> Farmoquímica (FQM Melora) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

### Correspondência:

Flávia Alvim Sant'Anna Addor  
Rua Atílio Delanina, 178  
06023-070, Campinas  
Osasco - SP, Brasil  
E-mail: [flavia@medcinonline.com.br](mailto:flavia@medcinonline.com.br)

Data de recebimento: 05/06/17

Data de aprovação: 02/09/2018

Trabalho realizado na MEDCIN Pesquisa - Osasco (SP), Brasil

**Suporte Financeiro:** O estudo recebeu amostras, teve sua execução custeada e monitoramento de qualidade pelo laboratório Farmoquímica Melora (FQM Melora).

**Conflito de Interesses:** Os autores afirmam não possuir interesses pessoais, comerciais, acadêmicos, políticos ou financeiros neste manuscrito.





## INTRODUÇÃO

Entre as causas mais comuns de perda capilar, os estudos do envelhecimento do folículo piloso vem-se ampliando, uma vez que, com a maior expectativa de vida, observa-se o aumento da incidência da chamada alopecia senescente, também citada como *aging hair*.<sup>1</sup>

Na alopecia senescente observa-se no couro cabeludo refeição difusa, agravada ou não pela alopecia androgenética; predominam fios afinados, alguns mais ásperos, espessos e de mais difícil penteabilidade; a canície é progressiva e agrava a sensibilidade dos fios.<sup>2,3</sup>

Há concomitante e progressiva atrofia da derme de suporte ao folículo piloso, com redução também progressiva dessa espessura, bem como prejuízo da microvasculatura adjacente, influenciando a papila dérmica folicular.<sup>4</sup>

Mais recentemente, a região da papila dérmica folicular tem recebido atenção na compreensão das diversas etiologias de perda de cabelo. As papilas dérmicas, que constituem uma projeção da derme superficial, são intensamente vascularizadas com o objetivo de ampliar a área de trocas com a epiderme. As papilas dérmicas foliculares, responsáveis pela nutrição do folículo piloso, são estruturas essenciais para suas integridade e função.

A porção dérmica do folículo piloso pode ser dividida em dois compartimentos: a papila dérmica e a bainha dérmica.<sup>5</sup>

A papila dérmica está localizada na base do folículo; a bainha dérmica, ou bainha do tecido conectivo, segue o epitélio do folículo do nível do bulbo; são separadas por uma membrana basal.

A papila dérmica folicular está, portanto, em estreito contato com o bulbo capilar, região de intensa atividade mitótica e metabólica, sendo assim responsável pela síntese da haste capilar.

Os fibroblastos da papila dérmica, localizados na base dos folículos pilosos, são conhecidos por induzir a regeneração do folículo piloso na fase anágena.<sup>6</sup>

Correlação entre tamanho do fio de cabelo e número de células da papila dérmica já foi constatada; esse fato é observável tanto na variação entre folículos de diferentes indivíduos, como em processos de declínio folicular, quando ocorre a telogenização progressiva em sucessivos ciclos do cabelo.<sup>7</sup>

A papila dérmica tem a capacidade de especificar a morfologia do cabelo e regular o reinício da fase de crescimento do ciclo capilar.<sup>8</sup>

Ao declínio da síntese dos elementos dérmicos, decorrente do envelhecimento do couro cabeludo, soma-se o declínio funcional folicular, com alterações da queratinogênese do fio de cabelo.

Com o avanço da idade, a ingestão e a absorção de nutrientes podem reduzir-se; nessas situações, que demandam economia energética e de nutrientes, eles serão priorizados para funções e órgãos vitais, piorando o processo degenerativo. Carências nutricionais de aminoácidos, vitaminas cofatores de processos metabólicos, como a C e a E, e oligoelementos, como ferro e zinco, portanto, pioram a clínica da alopecia senescente.<sup>9</sup>

A perda difusa de cabelos, conhecida como eflúvio telógeno, decorre de algum estímulo que altere o ciclo capilar,

provocando a aceleração da fase anágena para telógena (telogenização). Esse fenômeno modifica a proporção fisiológica de fios entre essas duas fases, levando a perdas significativas em intervalos de tempo relativamente curtos e causando grande aflição ao paciente.<sup>10</sup>

Entre as causas mais comuns do eflúvio telógeno, figuram as carências nutricionais, como a deficiência proteica, de ferro, zinco e biotina, que são elementos importantes na síntese da fibra capilar, assim como nas funções celulares dos queratinócitos.<sup>11,12</sup>

Na alopecia areata também há comprometimento da papila dérmica, ocorrendo aumento da expressão de Icam-1.<sup>13</sup>

Suplementos nutricionais que de alguma forma atuam na queratinogênese e nas células da papila dérmica podem ter efeito relevante na integridade do fio e sua síntese. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o impacto de uma nova associação de nutrientes na zona da papila dérmica.

## MATERIAL E MÉTODO

O produto de investigação é uma associação de micronutrientes e aminoácidos (Exímia Fortalize Kera D) composto das vitaminas A, C, D, E, as do complexo B (ácidos fólico e pantotênico, biotina, niacina, piridoxina e tiamina) e oligoelementos (ferro, magnésio e zinco), todos em concentrações compatíveis com a ingestão diária recomendada (IDR), além de um *pool* de aminoácidos essenciais: ácidos aspártico e glutâmico, serina, glicina, histidina, arginina, treonina, alanina, prolina, tirosina, valina, metionina, cistina, isoleucina, triptofano, leucina, fenilalanina, lisina e hidroxiprolina.

O produto foi previamente preparado para a avaliação em cultura de células de papila dérmica, em concentrações não citotóxicas.

As células de papila dérmica humanas (*ScienCell Research Laboratories, USA*) foram semeadas em garrafas de 75cm<sup>2</sup> (*Nunc<sup>®</sup>, Denmark*), cultivadas e expandidas em incubadora a 37°C em presença de 5% de CO<sub>2</sub>, utilizando-se meio de cultura específico. Ao atingir confluência, as células foram semeadas em placas de 96 poços (*Nunc<sup>®</sup>, Denmark*) para posterior avaliação da proliferação celular.

As culturas celulares de papila dérmica humanas foram incubadas durante 72 horas com as três concentrações não citotóxicas predeterminadas: 0,316mg/ml; 0,100mg/ml e 0,0316mg/ml. Em paralelo, uma cultura sem tratamento foi avaliada como controle. Após esse período foi determinada a taxa da proliferação celular, mensurada pelo ensaio de incorporação de BrDU no DNA da célula, utilizando *kit* adquirido comercialmente (*Cell Signaling Technology Inc., Danvers, MA, USA*).

O BrDU (bromodeoxiuridina) é nucleosídeo sintético análogo à timidina, usado para detecção de células em proliferação em tecidos vivos.<sup>14</sup>

A leitura da absorbância para avaliação das células em proliferação foi realizada por espectrofotometria (*Multiskan GO USA*).

### Avaliação estatística

Na avaliação estatística utilizou-se o teste Anova (GraphPad Prism v6) para comparar os dados entre os grupos. Em seguida foi aplicado o pós-teste Bonferroni, para confirmação do resultado apresentado no teste Anova. Foi utilizado o nível de significância de 5%.

### RESULTADOS

As diferentes concentrações avaliadas (0,316; 0,100 e 0,0361mg/ml) promoveram, respectivamente, aumentos de 39,7%, 30,9% e 36,3% na proliferação celular em relação ao grupo-controle. Não houve diferença significativa entre as concentrações estudadas para a taxa de proliferação celular, e todas foram superiores estatisticamente ao grupo-controle.

O gráfico 1 demonstra o efeito da associação de nutrientes do composto em estudo, na proliferação celular em cultura de células de papila dérmica folicular.

### DISCUSSÃO

A perda capilar figura entre as queixas mais frequentes no consultório dermatológico. Espera-se que cerca de 80% dos indivíduos do sexo masculino e 50% do sexo feminino tenham alguma queixa de perda de cabelos durante toda a vida.<sup>15</sup>

No processo de envelhecimento há tendência de perda das papilas dérmicas pelo achatamento da junção dermoepidérmica em todo o tegumento. Nas papilas dérmicas capilares, estruturas diferenciadas e intimamente relacionadas ao folículo piloso, também ocorre uma série de fenômenos. Embora o papel das papilas dérmicas foliculares no envelhecimento do cabelo ainda não esteja totalmente esclarecido, um estudo *in vitro* demonstrou que papilas dérmicas de folículos pilosos, induzidas experimentalmente ao processo de senescência, perdem a capacidade de induzir a neogênese do folículo piloso e a diferenciação epidérmica, além de suprimir o crescimento de células-tronco. Produzem também maiores níveis de citocinas inflamatórias que, além de

inibir o crescimento celular (particularmente a IL-6), bloqueiam a transição da fase telógena para a anágena, *in vivo*.<sup>16</sup>

Embora as células dérmicas pareçam resistentes ao estresse oxidativo, foi observado na alopecia androgenética que as células da papila dérmica das áreas de rarefação capilar (frontoparietais) têm maiores níveis de catalase e glutatona total, mas parecem ter menos capacidade de lidar com o estresse oxidativo, quando comparadas às células da papila dérmica da região occipital. Esses achados demonstram um papel do estresse oxidativo na patogênese da alopecia androgenética, sugerindo que as células da área calva são mais sensíveis ao estresse oxidativo ambiental do que as células de áreas não calvas.<sup>17</sup>

A proliferação das células da papila dérmica de maneira significativa demonstra que a associação de nutrientes contida no composto em estudo é capaz de estimular positivamente a proliferação dos fibroblastos da papila dérmica. É por meio da papila dérmica que o bulbo capilar recebe e absorve os nutrientes essenciais para o desenvolvimento do cabelo. Evidências sugerem que a papila dérmica e seus fibroblastos influenciam o crescimento folicular, especialmente a proliferação e diferenciação celular da matriz do folículo piloso.<sup>18</sup>

Na alopecia androgenética, também o alvo primário da ação dos andrógenos no folículo piloso é provavelmente a papila dérmica, e sua ligação se dá por receptores específicos.<sup>19</sup>

Um estudo transversal investigando a correlação da cárcia de vitamina D e alopecia areata demonstrou que os níveis séricos de vitamina D foram significativamente menores quando comparados ao grupo-controle. Os menores valores foram encontrados nos casos de alopecia areata total/universal em relação aos casos em placas e em offase.<sup>19</sup>

Outro estudo envolvendo 80 mulheres com eflúvio telógeno demonstrou níveis significativamente menores de vitamina D em relação ao grupo-controle, embora o exato mecanismo de ação ainda não esteja estabelecido.<sup>20</sup>

Com relação ao estresse oxidativo, similarmente ao restante da pele, o cabelo também é exposto a fatores ambientais. Radiação ultravioleta, tabagismo e aspectos nutricionais, reconhecidos como grandes fatores para o envelhecimento cutâneo extrínseco, também levam a igual impacto na integridade e funcionalidade dérmica e na função do folículo piloso, interferindo na síntese e diferenciação da queratina, bem como no ciclo capilar, acelerando o fenômeno de telogenização e a progressiva miniaturização do fio. Evidências experimentais suportam a hipótese de que o estresse oxidativo desempenha um papel no envelhecimento do cabelo.<sup>21</sup>

Esses fatores geram um estado chamado de microinflamação, termo proposto em função de haver inflamação leve, indolente, que não é destrutiva como a inflamação observada nas alopecias cicatriciais, mas que leva a dano lento e progressivo no folículo.<sup>22</sup>

A síntese da fibra capilar também depende de um aporte proteico adequado: a  $\alpha$ -queratina, que recebe essa denominação porque sua estrutura possui forma de  $\alpha$ -hélice, é configurada por pontes de enxofre. Embora a queratina seja composta pratica-

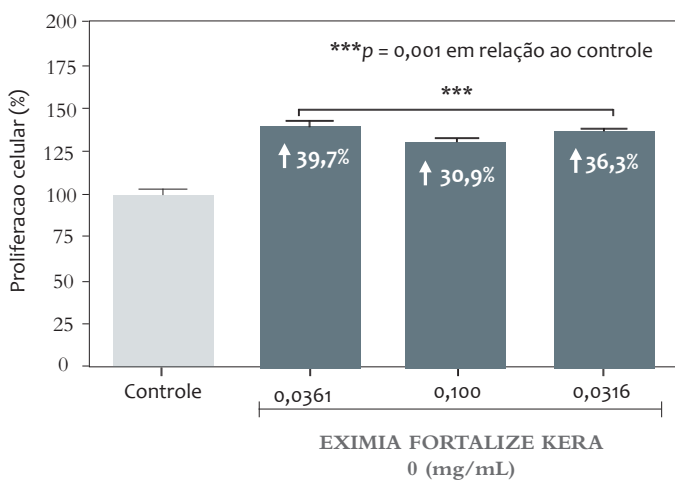


GRÁFICO 1: Aumento da taxa de proliferação celular: células da papila dérmica folicular humana

mente dos 21 aminoácidos que ocorrem na natureza, os aminoácidos sulfurados são os fundamentais à estrutura: a cistina, composta de duas moléculas de cisteína, e a metionina, aminoácidos com enxofre, são fundamentais na estrutura capilar; o equilíbrio da resistência e outras propriedades físicas do fio, como brilho, elasticidade, coloração estão relacionadas ao equilíbrio dos aminoácidos envolvidos.<sup>23</sup>

No presente estudo, a associação de nutrientes que estimulou a papila dérmica folicular foi capaz de:

- **estimular a queratinogênese**, a partir não somente da oferta de nutrientes, como os aminoácidos contidos na queratina (como a cistina e metionina), mas também a partir de elementos envolvidos no metabolismo do queratinócito (vitaminas do complexo B, incluindo a biotina, e oligoelementos como ferro, magnésio e zinco) e no estímulo provindo da proliferação das células da papila dérmica, essenciais à síntese da haste capilar, sugerindo, portanto, um múltiplo mecanismo.

- **regular a queratinogênese** (vitaminas A e D) e colagênese (vitamina C) com vitaminas que também auxiliam na inibição dos danos do estresse oxidativo.

Os receptores epidérmicos de vitamina D regulam a expressão de muitos genes relacionados ao ciclo capilar nos mamíferos.<sup>24</sup> Micronutrientes de ação antioxidante, como a vitamina C e E, e fatores que regulem a inflamação poderiam também atuar na prevenção e auxiliar a reduzir o dano degenerativo decorrente do processo inflamatório.<sup>24,25</sup>

## CONCLUSÃO

A associação de nutrientes encontrada na formulação em estudo foi capaz de atuar significativamente na proliferação da papila dérmica do folículo piloso humano, conferindo condições para a síntese da haste. O estímulo à papila dérmica observado, favorecendo a queratinogênese, possui potencial relevante na estratégia da abordagem em alopecias de causas variadas, como a alopecia androgenética, areata, senescente ou mesmo no eflúvio telógeno. ●

## REFERÊNCIAS

1. Farage MA, Miller KW, Maibach HI. Textbook of aging skin. 1st ed. Springer: Berlin; 2010.
2. Tobin DJ, Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontol*. 2001;36(1):29-54.
3. Trüeb RM. Aging of hair. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4(2):60-72.
4. Turner GA, Bhogal RK. Hair and Aging. *Skinmed*. 2016;14(5):338-343.
5. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med*. 1999;341(7):491-7.
6. Shen H, Cheng H, Chen H, Zhang J. Identification of key genes induced by platelet-rich plasma in human dermal papilla cells using bioinformatics methods. *Mol Med Rep*. 2017;15(1):81-88.
7. Miranda BH, Tobin DJ, Sharpe DT, Randall VA. Intermediate hair follicles: a new more clinically relevant model for hair growth investigations. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):287-295.
8. Chi W, Eleanor Wu E, Morgan BA. Dermal papilla cell number specifies hair size, shape and cycling and its reduction causes follicular decline. *Development*. 2013;140(8):1676-83.
9. Trueb RM, Ralph M. Age related general problems affecting conditions of hair. In Trueb RM, Tobin D, editors. *Aging Hair*. Berlin: Springer; 2010. p.141-166.
10. Whiting DA. Disorders of hair. *ACP Medicine*. 2006;1-8.
11. Pawlowski A, Wojciech P, Kostanecki W. [Effect of biotin on hair roots and sebum excretion in females with diffuse alopecia]. *Przegl Dermatol*. 1965;52(3):265-9.
12. Grover C, Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(5):591-603.
13. Rivitti EA. Alopecia areata: a revision and update. *An Bras Dermatol*. 2005;80(1):57-68.
14. Russo A, Gianni L, Kinsella TJ, Klecker RW, Jenkins J, Rowland J, et al. Pharmacological evaluation of intravenous delivery of 5-bromodeoxyuridine to patients with brain tumors. *Cancer Res*. 1984;44(4):1702-5.
15. Piccardi N, Manissier P. Nutrition and nutritional Supplementation: Impact on skin health and beauty. *Derματοendocrinol*. 2009;1(5):271-4.
16. Huang WY, Huang YC, Huang KS, Chan CC, Chiu HY, Tsai RY, et al. Stress-induced premature senescence of dermal papilla cells compromises hair follicle epithelial-mesenchymal interaction. *J Dermatol Sci*. 2017;86(2):144-22.
17. Upton JH, Hannen RF, Bahta, Farjo N, Farjo B, Philpott MP. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1244-52.
18. Mulinari-Brenner F, Seidel G, Hepp T. Understanding androgenetic alopecia. *Surg Cosmet Dermatol* 2011;3(4):329-37.
19. Bakry OA, El Faragy SM, El Shafiee MK, Soliman A. Serum Vitamin D in patients with alopecia areata. *Indian Dermatology Online J*. 2016;7(5):371-7.
20. Ramos PM, Miot HA. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological Review. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):529-43.
21. Trüeb RM. Effect of ultraviolet radiation, smoking and nutrition on hair. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:107-20.
22. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commono S, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol*. 2000;39(8):576-84.
23. Goluch-Koniuszy ZS. Nutrition of women with hair loss problem during the period of menopause. *Prz Menopauzalny*. 2016;15(1):56-61.
24. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, Hsieh JC, Thompson PD, Barthel TK, et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the "Fountain of Youth" to mediate healthful aging. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2):88-97.
25. Addor FAS, Bombarda PCP, Bombarda Júnior MS, Abreu FF. Influence of nutritional supplementation in the treatment of telogen effluvium: clinical assessment and digital phototrichogram in 60 patients. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(2):131-6.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Flávia Alvim Sant'Anna Addor** |  ORCID 0000-0003-1851-7342

Execução do estudo, compilação e revisão dos dados, supervisão da avaliação estatística e confecção do relatório.

**Camila Sirieiro Abreu Melo** |  ORCID 0000-0002-8876-2389

Montagem do protocolo, validação estatística e confecção do relatório.

**Juliana Cotta Vieira** |  ORCID 0000-0002-6103-690X

Revisão e monitoramento das fichas, preparo das amostras e levantamento bibliográfico.

## Artigo Original

### Autor:

Flávia Alvim Sant'Anna Addor<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medcin Pesquisa (Centro de Pesquisa Clínica - Grupo Medcin) - Osasco (SP), Brasil

### Correspondência para:

Flávia Alvim Sant'Anna Addor  
Rua Attilio Delanina, 178  
Campesina  
06023-000, Osasco - SP, Brasil  
E-mail: flavia@medcinonline.com.br

Data de recebimento: 31/01/2018

Data de aprovação: 02/09/2018

Trabalho realizado na MEDCIN Pesquisa, Grupo MEDCIN Ltda. - Osasco (SP), Brasil

**Suporte Financeiro:** O laboratório Fardoquímica Melora (FQM Melora) forneceu amostras e pagamento para a execução das culturas e utilização dos equipamentos para elaboração do estudo.

**Conflito de Interesses:** A autora afirma não possuir interesses pessoais, comerciais, políticos ou financeiros neste manuscrito.



# Eficácia da associação de nutrientes na regulação do ciclo pilar e na queratinogênese: bases moleculares

*Efficacy of a nutrient association on hair cycle regulation and keratinogenesis: molecular basis*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201810311147>

## RESUMO

**Introdução:** Elementos nutricionais associados em doses fisiológicas demonstraram efeitos benéficos sobre a síntese capilar.

**Objetivo:** Avaliar o impacto de uma associação de nutrientes em parâmetros relacionados à integridade da unidade folicular.

**Métodos:** Foi realizada uma avaliação de interação do suplemento nutricional *versus* um controle *in vitro*, em cultura de folículos pilosos humanos, sob quatro marcadores distintos: quantificação das queratinas 10 e 14; avaliação por imunofluorescência da expressão proteica do colágeno 17A1 (COL17A1); determinação de  $\beta$ -catenina; quantificação da síntese de ATP.

**Resultados:** Houve melhora significativa ( $p < 0,005$ ) de todos parâmetros estudados; a histologia demonstrou aumento significativo da presença do colágeno 17A1 sob imunofluorescência.

**Conclusões:** Os parâmetros avaliados neste estudo permitiram evidenciar o impacto positivo da associação de nutrientes analisada no folículo piloso e derme papilar folicular, com incremento das proliferação e metabolismo celular, além de maior presença do colágeno 17A1.

**Palavras-Chave:** beta Catenina; Colágeno; Folículo piloso; Queratina-10; Queratina-14

## ABSTRACT

**Introduction:** Associated nutritional elements in physiological doses have demonstrated beneficial effects on capillary synthesis.

**Objective:** To evaluate the impact of the association of nutrients on parameters related to the follicular unit's integrity.

**Methods:** An evaluation of the interaction of a nutritional Supplement versus an *in vitro* control was carried out in culture of human hair follicles, under four diverse markers: quantification of keratins 10 and 14; immunofluorescence evaluation of 17A1 collagen (COL17A1) protein expression; determination of  $\beta$ -catenin; and quantification of ATP synthesis.

**Results:** There was a significant improvement ( $p < 0.005$ ) of all evaluated parameters. Histologic analysis demonstrated a significant increase in the presence of the collagen 17A1 under immunofluorescence.

**Conclusions:** The parameters evaluated in this study have highlighted the positive impact of the association of nutrients in the hair follicle and follicular papillary dermis, with an increase of cell proliferation and metabolism, as well increased presence of collagen 17A1.

**Keywords:** beta Catenin; Collagen; Hair follicle; Keratin-10; Keratin-14

## INTRODUÇÃO

O crescimento capilar depende de estreita interação entre diferentes populações celulares no compartimento folicular.<sup>1</sup>

As células da papila dérmica são derivadas da derme mesenquimal e localizadas na base dos folículos capilares ou pilosos. Essas células desempenham papel crucial na morfogênese e no ciclo capilar por meio de mecanismos que envolvem a via de sinalização *Wnt*.<sup>2</sup>

A via de sinalização *Wnt* é responsável pelo desenvolvimento e regeneração do folículo piloso, sendo mediada pela  $\beta$ -catenina, que é sinal-chave para o núcleo celular, no qual se liga ao fator de transcrição *TCF/Lef* para ativar a transcrição dos genes que produzem a fibra capilar.<sup>3</sup>

O envelhecimento capilar é processo multifatorial em que os fatores intrínsecos se associam aos fatores extrínsecos, assim como em toda a pele: radiação solar, em particular a ultravioleta, é o mais estudado, mas outros fatores oxidativos e mutagênicos, como a dieta e a poluição, têm influência no processo. Da mesma forma, há progressivo declínio da renovação epidérmica, com alterações da barreira cutânea no couro cabeludo.<sup>4</sup>

O processo de envelhecimento capilar está intrinsecamente ligado ao folículo capilar, e este à derme papilar folicular.<sup>5</sup>

A gradual redução da população celular nessas estruturas, aliada a mecanismos de dano ao DNA e oxidativos, constitui evento fundamental no envelhecimento capilar, descrito e correlacionado fenotipicamente com o cabelo.<sup>6</sup>

Há evidências de que essa redução das células-tronco tem correlação com a proteólise gradual de um colágeno específico, do tipo XVIII $\alpha$ 1 (COL17A1).<sup>7</sup>

Clinicamente, esse processo se caracteriza por despigmentação e perda dos fios; histologicamente, é observada miniatização do folículo piloso.<sup>6</sup>

Elementos nutricionais associados em doses fisiológicas demonstraram efeitos benéficos sobre a síntese capilar; nutrientes relacionados à queratinogênese associados a antioxidantes demonstraram efeitos positivos na proliferação e diferenciação queratinocítica;<sup>8</sup> o efeito clínico dessa mesma associação foi demonstrado em outro estudo, segundo o qual pacientes com eflúvio telógeno em uso da suplementação nutricional apresentaram melhora significativa da relação anágena/telógena após uso diário, em monoterapia, durante 12 semanas.<sup>9</sup>

Possivelmente, alguns dos suplementos nutricionais podem também levar a melhor função metabólica dos queratinócitos envolvidos no folículo piloso, justificando a melhora da queda e estrutura capilar, e tendo efeito relevante em variadas etiologias de alopecia, como o eflúvio telógeno ou alopecia senescente (*aging hair*); o objetivo deste estudo é avaliar o impacto de uma nova associação de nutrientes em parâmetros relacionados à integridade da unidade folicular.

## MATERIAL E MÉTODOS

O produto de investigação foi uma associação de micronutrientes e aminoácidos (Exímia Fortalize Kera D<sup>®</sup>, FQM Melora, Rio de Janeiro, Brasil) composto das vitaminas A, C, D e E, vitaminas do complexo B: ácidos fólico e pantotênico,

biotina, niacina, piridoxina e tiamina; e os oligoelementos ferro, magnésio e zinco, todos em concentrações fisiológicas (100% IDR), além de um *pool* de aminoácidos essenciais: ácido aspártico, glutâmico, serina, glicina, histidina, arginina, treonina, alanina, prolina, tirosina, valina, metionina, cistina, isoleucina, triptofano, leucina, fenilalanina, lisina e hidroxiprolina.

O produto foi previamente preparado para a avaliação nos meios em concentrações não citotóxicas, determinadas previamente pela avaliação de citotoxicidade *in vitro*.

A interação do suplemento nutricional foi avaliada sob quatro marcadores distintos:

- quantificação das queratinas 10 e 14;
- avaliação por imunofluorescência da expressão proteica do colágeno 17A1 (COL17A1);
- determinação de  $\beta$ -catenina: essa molécula é uma subunidade do complexo proteico de caderina, e é sinalizadora na via de sinalização *Wnt*, associada à proliferação celular;
- quantificação da síntese de ATP: estímulo do metabolismo celular.

Para avaliação da qualidade da queratinogênese epidérmica e folicular, fragmentos de escalpo obtidos de cirurgia plástica eletiva foram tratados com três concentrações do produto e avaliados durante 72 horas, para posterior quantificação imunoenzimática das queratinas 10 e 14. Os fragmentos de escalpo também foram submetidos a cinco doses consecutivas da radiação UVA/B e tratados com três concentrações do produto, durante cinco dias, para avaliação de COL17A1 por imunofluorescência, com uso de microscópio de fluorescência (OLYMPUS BX53, Japão) e *software* cellSens Standard (©2010 OLYMPUS CORPORATION).

Após a obtenção das imagens de imunofluorescência, sua intensidade foi quantificada com auxílio do *software* ImageJ (Unidades Arbitrárias – UA).

Para avaliação do metabolismo celular e qualidade do crescimento capilar, células da papila dérmica folicular humana foram incubadas com três concentrações do produto (0,316, 0,100 e 0,0316mg/ml) durante 72 horas, para quantificação posterior de  $\beta$ -catenina e ATP.

Culturas celulares com iguais concentrações foram irradiadas com espectro ultravioleta B/A (UV meter, Honle UV America Inc. MA, USA).

As concentrações de ATP,  $\beta$ -catenina e queratinas 10 e 14 foram medidas por Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay – USCN-USA).

A avaliação estatística dos dados quantitativos obtidos foi realizada no *software* GraphPad Prism v6 pelo teste Anova, que permitiu mensurar o nível de variação dos resultados, comparando os dados entre os grupos. Para confirmação dos resultados obtidos, utilizou-se o pós-teste Bonferroni, com nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

### Quantificação de queratinas 10 e 14 nas culturas de escalpo *ex vivo*



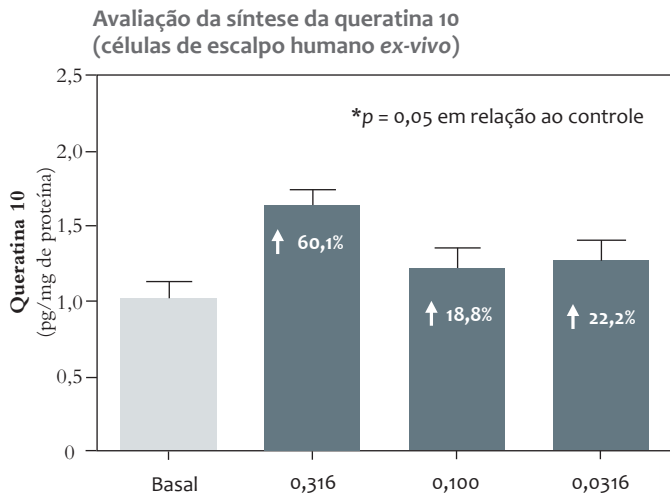
A concentração de 0,316mg/ml promoveu aumento significativo ( $p < 0,05$ ) na produção das queratinas 10 e 14, em 60,1% e 27,8%, respectivamente, em relação ao grupo basal, conforme demonstram os gráficos 1 e 2.

Os resultados referentes à quantificação de  $\beta$ -catenina revelaram que a concentração de 0,316mg/ml também foi capaz de estimular a produção desse mediador em 41,3%, em comparação com o grupo basal, conforme demonstrado no gráfico 3.

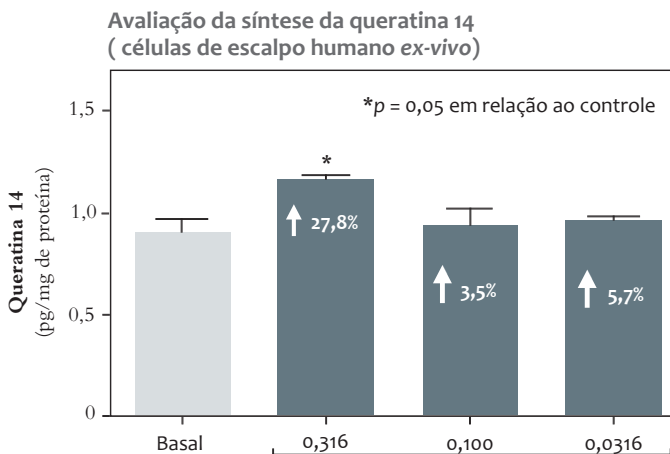
Adicionalmente, as concentrações de 0,100 e 0,0316mg/ml promoveram aumentos significativos ( $p < 0,001$ ) na síntese de ATP em culturas de HHDPs (*human hair dermal papilla cells*). Observa-se aumento de 53,2% na concentração de 0,100mg/ml

e 50,6% na concentração de 0,0316mg/ml, conforme gráfico 4.

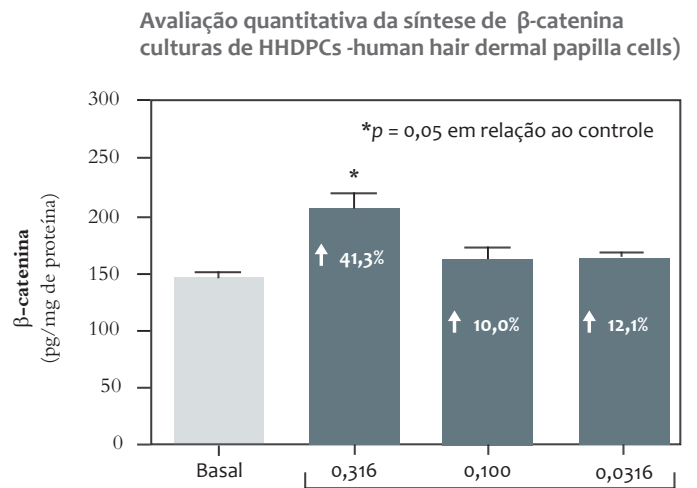
Com relação ao efeito da radiação sobre a COL17A1, a imunofluorescência demonstrou que a exposição cumulativa à radiação UVA/B reduz significativamente a síntese proteica de Col17A1 em 42,3% ( $p < 0,001$ ) em área não tratada (proteína Col17A1 está imunomarcada em verde, e a marcação em azul representa o núcleo celular exposto-DNA) enquanto o tratamento com o produto avaliado foi capaz de preservar a síntese de Col17A1 nos fragmentos de escalpo submetidos à radiação UVA/B em 70,5%, 48,9% e 43,6%, nas concentrações de 0,316; 0,100 e 0,0316mg/ml, respectivamente, conforme evidenciado na figura 1.



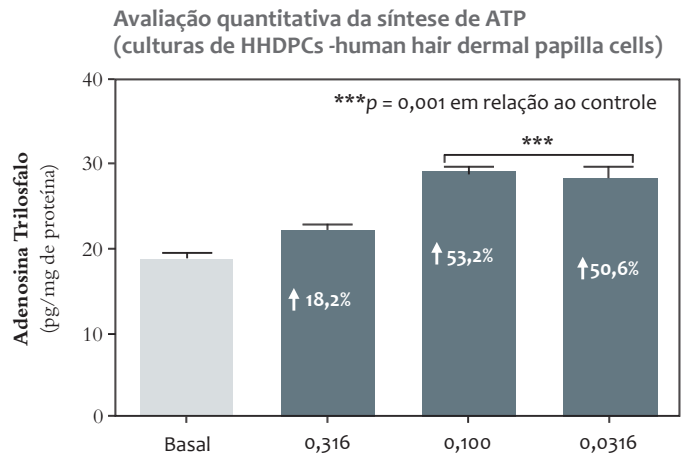
**GRÁFICO 1:** Barra clara: média da área controle; barras escuras: média da síntese de queratina 10 com tratamento com concentrações de 0,316 0,1 e 0,0316 mg/ml respectivamente. ( $p < 0,005^*$ )



**GRÁFICO 2:** Barra clara: média da área controle; barras escuras: média da síntese de queratina 10 com tratamento com concentrações de 0,316 0,1 e 0,0316 mg/ml respectivamente. ( $p < 0,005^*$ )



**GRÁFICO 3:** Legenda: barra branca: média da área controle; barras rosa: média percentual da síntese de  $\beta$ -catenina com tratamento com concentrações de 0,316 0,1 e 0,0316 mg/ml respectivamente. ( $p < 0,005^*$ )



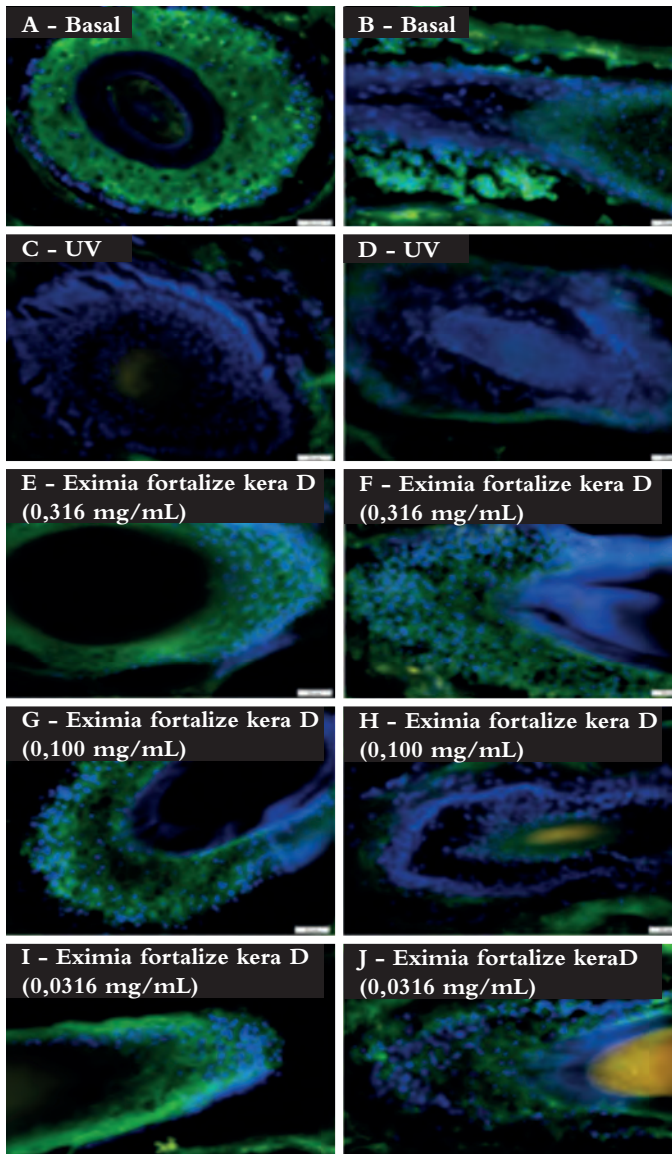
**GRÁFICO 4:** Legenda: barra branca: média da área controle; barras rosa: média percentual da síntese de ATP com tratamento com concentrações de 0,316 0,1 e 0,0316 mg/ml respectivamente. ( $p < 0,001^{***}$ )

O gráfico 5, com o resultado da quantificação da coloração obtida por imunofluorescência, demonstra o efeito significativo das três concentrações avaliadas sobre a síntese da COL17A1.

**DISCUSSÃO**

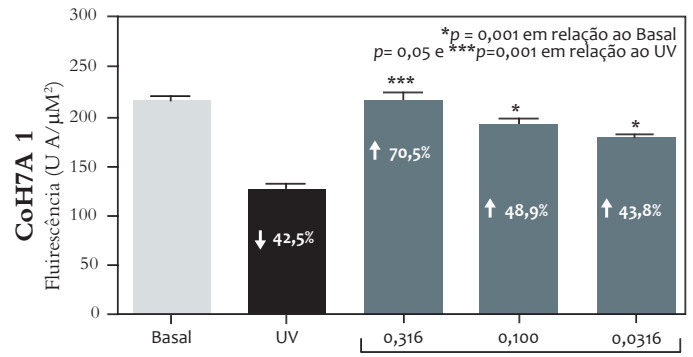
Os parâmetros avaliados neste estudo permitiram evidenciar o impacto da associação dos nutrientes presentes na formulação em análise, nos mecanismos de queratinogênese da epiderme perifolicular, refletindo maior integridade do componente epidérmico (fóliculo piloso propriamente dito) e dérmico (papila folicular).

A expressão das queratinas 10 e 14 aumentou significativamente na presença da associação, demonstrando aumento da síntese da queratina capilar. A expressão dessas queratinas aumenta fisiologicamente na fase anágena, sendo elas marcadores



**FIGURA 1:** Avaliação histológica por imunofluorescência da síntese proteica de Col17A1 (fragmentos de escalpo humano ex-vivo)

**Gráfico 05: Avaliação semi-quantitativa da COL17A1 imunomarcada (culturas de HHDPCs - human hair dermal papilla cells) em unidades arbitrárias**



**GRÁFICO 5:** Barra clara: média da área controle; barra preta: área não tratada e irradiada com redução da COL17A1 (p < 0,01 em relação ao basal #) barras médias: média percentual da presença de COL17A1 sob tratamento com concentrações de 0,316 (p < 0,001\*\*\*), 0,1 (p < 0,05\*) e 0,0316 mg/ml (p < 0,05\*) respectivamente

proliferativos da camada basal da epiderme interfolicular.<sup>10</sup>

Um estudo em modelo animal demonstrou que em situações de hiperglicemia, há redução da expressão da queratina 14 e indução ectópica da queratina 10, o que demonstra uma alteração da proliferação e diferenciação queratinocítica nesses pacientes. Esses achados justificam as alterações de barreira cutânea encontradas nesses pacientes.<sup>11</sup>

A associação de aminoácidos sulfurados colabora para essa síntese da queratina capilar, especificamente metionina e cisteína.<sup>12</sup>

A taxa de proliferação celular também foi medida por outro marcador, a beta-catenina, proteína mediadora da via Wnt (*wingless type MMTV integration site Family*). Essa via de sinalização é fundamental nos eventos de proliferação celular, estando envolvida na interação das células epiteliais-mesenquimais do folículo piloso, implicando sua redução a redução de diferenciação queratinocítica.<sup>13</sup>

A via Wnt/beta-catenina também está implicada na modulação da migração celular em processos de cicatrização epitelial, desenvolvimento e regeneração do folículo capilar.<sup>14</sup>

Com relação aos colágeno tipo XVIIIα1 (COL17A1), Matsumura e colaboradores descreveram o passo a passo da dinâmica de envelhecimento dos folículos capilares, esclarecendo mecanismos de dano ao DNA e envelhecimento das células-tronco associados ao fenótipo do cabelo envelhecido, levando à miniaturização do folículo piloso, bem como das populações celulares circundantes; o marcador foi a proteólise do colágeno 17 A1, relacionada com a renovação das células-tronco.<sup>7</sup>

Neste estudo, avaliou-se o impacto da radiação ultravioleta no COL17A1 demonstrando que o fotodano é capaz também de induzir sua proteólise, o que seria um mecanismo de aceleração do envelhecimento, além do dano oxidativo.

A associação de nutrientes aqui estudada foi capaz de prevenir a degradação excessiva de COL17A1 no folículo capilar



exposto à radiação UVA/B, prevenindo, portanto, o processo de envelhecimento capilar UV induzido; este é o primeiro estudo a demonstrar esse efeito protetor da COL17A1, acenando com uma possibilidade de prevenir o envelhecimento capilar por fatores extrínsecos.

A redução da síntese do fio também está associada ao declínio da função celular observada no envelhecimento; concomitantemente, o estresse oxidativo inerente aos processos metabólicos celulares sofre incremento pelos fatores extrínsecos já citados, a exemplo do dano oxidativo cutâneo, gerando microinflamação no folículo e área perifolicular.

O aumento de ATP observado demonstra que a associação estudada foi capaz de estimular o metabolismo celular na células da papila dérmica, aumentando sua síntese.

Nesse contexto, é importante frisar que a papila dérmica tem papel importante na interação dermoepidérmica que controla a síntese capilar e os eventos do ciclo pilar, alterados não somente na senescência capilar, mas também na alopecia androgenética.<sup>15</sup>

A associação de nutrientes contida no produto Eximia Fortalize Kera D demonstrou atuar positivamente em alguns dos principais parâmetros moleculares envolvidos na queratinogênese e no ciclo capilar, podendo, portanto, atuar positivamente na senescência capilar e miniaturização dos fios.

## REFERÊNCIAS


- Solanas G, Benitah SA. Regenerating the skin: a task for the heterogeneous stem cell pool and surrounding niche. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(11):737-48.
- Soma T, Fujiwara S, Shirakata Y, Hashimoto, K, Kishimoto J. Hair inducing ability of human dermal papilla cells cultures under  $\beta$ -catenin signaling activation. *Exp Dermatol.* 2012;21(4):299-319.
- Chen W, Thiboutot D, Zoubolis CC. Cutaneous androgen metabolism: Basic research perspectives. *J Invest Dermatol.* 2002;119(5):992-1007.
- Florence P, Cornillion C, D'Arras MF, Flament F, Panhard S, Diridollou S, et al. Functional and structural age related changes in the scalp skin of Caucasian women. *Skin Res Technol.* 2013;19(4):384-93.
- Tobin DJ, Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigimentary unit. *Exp Gerontol.* 2001;36(1):29-54.
- Trüeb RM. Effect of ultraviolet radiation, smoking and nutrition on hair. *Curr Probl Dermatol.* 2015;47:107-20.
- Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, et al. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science.* 2016;351(6273):aad4395.
- Addor FAS. Nutrient supplementation influence on keratinocytes' metabolism: an in vitro study. *Surg Cosmet Dermatol.* 2012;4(2):154-4.
- Addor FAS, Bombarda PCP, Bombarda Júnior MS, Abreu FF. Influence of nutritional supplementation in the treatment of telogen effluvium: clinical assessment and digital phototrichogram in 60 patients. *Surg Cosmet Dermatol.* 2014;6(2):131-6.
- Paladini RD, Saleh J, Qian C, Xu GX, Rubin LL. Modulation of hair growth with small molecule agonists of the Hedgehog Signaling Pathway. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):638-46.
- Okano J, Kojima H, Katagi M, Nakagawa T, Nakae Y, Terashima T, et al. Hyperglycemia Induces Skin Barrier Dysfunctions with Impairment of Epidermal Integrity in Non-Wounded Skin of Type 1 Diabetic Mice. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166215.
- Goluch-Koniuszy ZS. Nutrition of women with hair loss problem during the period of menopause. *Prz Menopauzalny.* 2016; 15(1):56-61.
- Zhu K, Xu C, Liu M, Zhang J. Hairless controls hair fate decision via Wnt/  $\beta$ -catenin signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;491(3):567-70.
- Yang HL, Tsai YC, Korivi M, Chang CT, Hseu YC. Lucidone Promotes the Cutaneous Wound Healing Process via Activation of the PI(3)K/AKT, Wnt/ $\beta$ -catenin and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1864(1):151-68.
- Trueb RM, Ralph M. Age related general problems affecting conditions of hair. In: Trueb RM, Tobin J, editores. *Aging Hair.* Berlin: Springer; 2010. p.141-150.

## CONCLUSÃO

Os parâmetros avaliados neste estudo permitiram evidenciar o impacto positivo da associação de nutrientes estudada no folículo piloso e derme papilar folicular, que são caracterizadas clinicamente por:

- melhora da estrutura do fio (maior resistência e brilho) e integridade epidérmica preservando a função barreira do couro cabeludo (menor predisposição a irritações e proliferação de micro-organismos), pelas maior expressão das queratinas 10 e 14;
- regulação do ciclo capilar (prevenindo a telogenização) pela expressão de  $\beta$ -catenina;
- preservação do suporte e interação dermoepidérmica no folículo piloso pela preservação do colágeno 17A 1 sob estresse UV
- proteção a estímulo ao metabolismo celular, pela maior produção de ATP. ●

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Flávia Alvim Sant'Anna Addor** |  ORCID 0000-0003-1851-7342  
Concepção, planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito.

# Avaliação da atividade hidratante e protetora da barreira cutânea de produto para uso tópico contendo isomerato de sacarídeo e hidroxietil ureia

*Evaluation of the moisturizing and protective activity of a topical product containing saccharide isomerate and hydroxyethyl urea, on the skin barrier*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201810311039>

## RESUMO

**Introdução:** As proteínas envolvidas no processo de diferenciação epidérmica apresentam papel fundamental para a retenção de água e manutenção da camada córnea.

**Objetivo:** Avaliar a compactação da barreira cutânea e expressão proteica de filagrina, involucrina, loricrina e esfingomiéline após utilização de creme hidratante contendo isomerato de sacarídeo e hidroxietil ureia.

**Material e Métodos:** Foram realizadas avaliações *ex vivo* em cultura de pele e imunofluorescência para determinação das proteínas e análise *in vitro* com tecido cultivado em meio de cultura e cortes histológicos que foram comparados com um grupo-controle.

**Resultados:** Na avaliação *ex vivo* os marcadores das proteínas aumentaram no grupo tratado com o creme hidratante, em comparação ao modelo de cultura de pele com dermatite atópica. Na avaliação *in vitro* foi observada melhora na compactação da barreira cutânea com a aplicação do creme sobre um modelo tridimensional de epiderme reconstituída, em comparação ao controle.

**Conclusões:** O creme hidratante promoveu aumento significativo da produção de filagrina, involucrina e loricrina, assim como da compactação da barreira cutânea, sugerindo, assim, efeito positivo na hidratação cutânea e proteção da barreira cutânea, preservando e restaurando a pele.

**Palavras-Chave:** Agentes molhantes; Aminoácidos; Carboidratos; Creme para a pele; Hidratação; Higiene da pele; Pele; Peptídeos; Proteínas; Queratinas; Ureia

## ABSTRACT

**Introduction:** The proteins involved in the process of epidermal differentiation play a key role in retention of water and maintenance of the stratum corneum.

**Objective:** To assess the compaction of the skin barrier and protein expression of filaggrin, involucrin, loricrin and sphingomyelin after the use of a moisturizing cream containing saccharide isomerate and hydroxyethyl urea.

**Materials and methods:** *Ex vivo* evaluations were performed in skin culture in addition to immunofluorescence in order to identify proteins, as well as *in vitro* analysis with tissue culture in culture medium and histological sections, all of which compared with a control group.

**Results:** In the *ex vivo* evaluation, the protein markers increased in the group treated with the moisturizing cream as compared to the skin culture model with atopic dermatitis. In the *in vitro* evaluation, it was possible to observe an improvement in the skin barrier compaction with the application of the cream on a reconstituted three-dimensional epidermis model, as compared with the control.

**Conclusions:** The moisturizing cream promoted a significant increase in the production of filaggrin, involucrin and loricrin, as well as in the compaction of the skin barrier, thus suggesting a positive effect on skin hydration and protection of the cutaneous barrier, preserving and restoring the skin.

**Keywords:** Administration; Amino acids; Carbohydrates; Cutaneous; Fluid therapy; Keratins; Keratinocytes; Skin; Skin care; Skin cream; Peptides; Proteins; Urea; Wetting agents

## Artigo Original

### Autores:

Samanta Nunes<sup>1</sup>  
Juliana Cotta Vieira<sup>2</sup>  
Camila Sirieiro Abreu Melo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Corium Dermatologia - São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Farmoquímica - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>3</sup> Departamento de pesquisa clínica, Farmoquímica - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

### Correspondência:

Camila Sirieiro Abreu Melo  
Rua Viúva Claudio, 300 -  
Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

**Email:** cabreu@fqm.com.br

**Data de recebimento:** 29/06/2017

**Data de aprovação:** 02/09/2018

Trabalho realizado em Kosmoscience Ciência & Tecnologia Cosmética Ltda - Campinas (SP), Brasil. (Estudo pré-clínico de eficácia *in vitro* por imunofluorescência) e a Tridskin Laboratórios Ltda - São Paulo (SP), Brasil (avaliação *in vitro* da barreira cutânea em modelo de epiderme).

**Suporte Financeiro:** O estudo recebeu suporte financeiro do laboratório Farmoquímica S/A.

**Conflito de Interesses:** Os autores afirmam não possuir interesses pessoais, comerciais, políticos ou financeiros neste manuscrito.



## INTRODUÇÃO E OBJETIVO

A barreira cutânea é importante meio de proteção e defesa da pele, regulando a perda de água transepidérmica e impedindo a agressão de agentes externos, como microrganismos.<sup>1-3</sup> O estrato córneo é o principal componente dessa barreira e tem como base a estrutura “parede de tijolos”, em que os tijolos são os corneócitos, e o cimento, os lipídeos.<sup>1,4</sup> Esse modelo é aceito como o mais adequado para a compreensão do arranjo celular e dos trajetos tortuosos para a permeabilidade cutânea.<sup>4-6</sup> O estrato córneo é estrutura metabolicamente ativa que exerce funções adaptativas, com grande interação com as camadas epidérmicas subjacentes. Fisiologicamente, a formação do estrato córneo se dá por uma sequência de eventos: a membrana celular do queratinócito da camada granulosa torna-se mais permeável a íons, especialmente, o cálcio, que, ativando as peptidases, converte a pró-filagrina em filagrina.<sup>6</sup>

*Proteínas de Relevância Funcional da Barreira Cutânea (Filagrina, Involucrina e Loricrina):* Durante a diferenciação epidérmica, diversas proteínas estão envolvidas na formação do envelope córneo, entre elas, loricrina, involucrina, filagrina e queratinas.<sup>7</sup> A filagrina é proteína contida nos grânulos de querato-hialina, que ativa as enzimas trigliceridase e agrega os filamentos de queratina em macrofibrilas; depois, essa proteína é degradada em aminoácidos livres que, mais tarde, são utilizados na constituição do fator de hidratação natural ou convertidos em ácido urocânico ou ácido pirrolidônico carboxílico (PCA).<sup>4</sup> Ela é originada da pró-filagrina, produzida pelos queratinócitos, e é o principal componente dos grânulos de querato-hialina visualizados por meio da microscopia óptica na camada granulosa. A conversão da pró-filagrina em filagrina, ambas proteínas intracelulares, ocorre por meio da desfosforilação e da proteólise por serinoproteases, liberando múltiplos monômeros ativos de filagrina. Com a diminuição do gradiente hídrico nas camadas mais externas da epiderme, ocorre a hidrólise da filagrina em aminoácidos higroscópicos.<sup>1,8-10</sup> A filagrina é responsável por agregar a queratina e outras proteínas nas camadas mais superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo; o processo de conversão da pró-filagrina em filagrina mantém a integridade da epiderme.<sup>4,11</sup> Com a degeneração do núcleo celular, as células se tornam achatadas, e as moléculas de queratina se alinham em paralelo, criando um envelope corneificado conectado com os lipídeos extracelulares. A força de coesão dessa camada depende da formação de ligações covalentes de glutamina, em que proteínas precursoras são incorporadas à queratina: involucrina, SPRP (pequenos peptídeos ricos em prolina ou *small proline-rich peptides*), cornifina, loricrina, queratolinina e proteínas desmossômicas, como a envoplaquina e a periplaquina. Os corpos lamelares, provindos da camada granulosa, também contribuem para a formação da matriz lipídica onde estão os corneócitos. Qualquer perturbação da barreira cutânea desencadeia uma resposta de reparação com duração de dias ou horas, conforme a intensidade do estímulo. Há, inicialmente, a secreção de um *pool* de corpos lamelares pré-formados, seguida de aumento da síntese de colesterol e ácidos graxos livres, além de ceramidas; paralelamente, há aumento de enzimas e dos níveis de RNAm para essas mesmas enzimas, com

ativação primária por fosforilação da HMGCoA redutase e das *sterol regulatory element binding proteins* (SREBPs) como reguladoras da síntese do colesterol e ácidos graxos epidérmicos.<sup>4,11</sup> Loricrina e involucrina são importantes proteínas que facilitam a diferenciação terminal da epiderme e a formação da barreira cutânea. A loricrina humana é proteína insolúvel, inicialmente expressa na camada granular da epiderme durante a cornificação, e compreende 80% da massa proteica total do envelope corneificado. Além disso, funciona como proteína de reforço principal para o estrato córneo. Involucrina também é componente comum do estrato córneo e proporciona um esqueleto ao qual outras proteínas subsequentemente se tornam reticuladas. Na estrutura do envelope corneificado, a involucrina é adjacente à membrana celular e forma sua superfície exterior. Estudos atuais investigaram a expressão de loricrina e involucrina em lesões da pele eczematosa e pele não lesionada de indivíduos com dermatite atópica e demonstraram que essa expressão gênica é regulada por citocinas e interleucinas IL-4 e IL-13, sugerindo que a sensibilização cutânea por vários alérgenos e patógenos na dermatite atópica ocorra, em parte, devido a um defeito na barreira e possa resultar em inflamação e infecção cutâneas.<sup>12</sup> A corneificação é caracterizada pela eliminação de todas as organelas e do núcleo, pela agregação de filamentos intermediários para formar uma matriz fibrosa intracelular e pela montagem de uma proteína resistente na periferia dos queratinócitos, o envelope de células corneificadas. Ao mesmo tempo, os desmossomas e as estruturas de junção intercelular são transformados em corneodesmossomas após a adição de corneodesmosina. Trata-se de uma rede de proteínas complexas, altamente insolúveis, de 15nm de espessura, com monocamada de  $\omega$ -hidroxiferamidas unidas a sua superfície extracelular. O envelope celular substitui a membrana plasmática de queratinócitos terminalmente diferenciados. É o resultado da formação de ligações isopeptídicas de  $\epsilon$ -( $\gamma$ -glutamil) lisina muito estáveis – entre vários precursores de natureza proteínica, incluindo involucrina e loricrina. Essa reação é catalisada por enzimas dependentes de cálcio denominadas transglutaminases. O envelope de células corneificadas, juntamente com corneodesmossomas, é crítico para as funções de barreira do estrato córneo, uma vez que confere resistência à camada. Além disso, está envolvido na organização estrutural dos lipídeos que enchem os espaços intercorneócitos na forma de lamelas após sua secreção por corpos lamelares. Essa matriz hidrofóbica extracelular, enriquecida em colesterol, ceramidas e ácidos graxos livres, desempenha papel importante na proteção da camada córnea.<sup>11</sup> O complexo hidratante proporcionado pela composição da substância teste – Dermovance S (Farmaquímica S/A, São Paulo, Brasil – melhora sua capacidade de retenção de água na barreira epidérmica (higroscopia), podendo também prevenir irritações.<sup>12</sup>

Para avaliar a atividade hidratante e protetora da barreira cutânea, foram realizadas avaliações *ex vivo* e *in vitro* com o produto.

*Avaliação ex vivo:* O estudo teve como objetivo primário avaliar a eficácia pré-clínica do produto na hidratação e proteção da barreira cutânea e como objetivo secundário avaliar a expres-

são proteica de filagrina, involucrina, loricrina e esfingomieline sintase por imunofluorescência em modelo de dermatite atópica em pele *ex vivo*.

**Avaliação *in vitro*:** Avaliar a compactação da barreira cutânea da epiderme equivalente humana por histologia após a aplicação do produto em comparação com a epiderme não tratada (grupo controle).

## MATERIAL E MÉTODOS

### **Avaliação *ex vivo*:**

**Cultura de pele humana:** Os fragmentos de pele utilizados neste estudo foram provenientes de uma pessoa sadia, do sexo feminino, fototipo III, 48 anos, submetida à cirurgia plástica eletiva na região abdominal (abdominoplastia). Após a realização do procedimento cirúrgico os fragmentos de pele foram coletados em frascos plásticos contendo soro fisiológico 0,9% e mantidos em refrigeração por até 24 horas. Esse projeto não contemplou o armazenamento e estocagem do material biológico para uso futuro, sendo que os fragmentos sobressalentes foram descartados apropriadamente como lixo infectante. A utilização de fragmentos de pele humana provenientes de cirurgias eletivas para realização deste estudo foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade São Francisco – SP (CAAE: 55951916.9.0000.5514).

**Protocolo de tratamento dos fragmentos de pele e indução de DA:** Os fragmentos de pele foram fracionados em pedaços de aproximadamente 1,5cm<sup>2</sup>, acondicionados em placas de culturas (NUNC, Thermo Fisher Scientific), e tratados com o produto na proporção de 25–30mg/cm<sup>2</sup>, massageados durante 30 segundos e mantidos em incubadora a 37°C em presença de 5% de CO<sub>2</sub> pelo período de 24 horas prévias à indução de DA e adicionais 48 horas durante o protocolo de indução. Para a indução de dermatite atópica em pele *ex vivo* foi realizado o rompimento da barreira epidérmica com lauril sulfato de sódio (SDS) 4%, para posterior exposição ao extrato do ácaro *Dematophagoides farinae* (Df) (*International Pharmaceutical Immunology do Brasil Ltda*) na concentração de 20.175UBE.

**Imunofluorescência:** Após tratamento, os fragmentos de pele *ex vivo* foram fixados em paraformaldeído 4% (pH 7,4) durante 24 horas e crioprotetidos em solução de sacarose 30% por 72 horas. Em seguida, cortes seriados de 10µm foram coletados diretamente em lâminas sinalizadas com o auxílio de Criostato (Leica). Ao término da confecção dos cortes, eles foram submetidos a lavagens com tampão fosfato PB 0,1M e incubados *overnight* com anticorpos primários antifilagrina (Novus), anti-involucrina (Bioss), antiloricrina (Novus) e anti-esfingomieline sintase (Bioss). Posteriormente, os cortes foram submetidos a novas lavagens com PB 0,1M e incubados durante uma hora com anticorpo secundário Alexa Flour 488 – Goat anti Rabbit (*Thermo Fisher Scientific*). Imediatamente após o término das etapas anteriormente descritas, foi realizada nova incubação (um minuto) com Dapi (4'-6-Diamidino-2-Fenilindol; marcador de DNA; Sigma) seguida de três lavagens de dez minutos com PB 0,1M.

As lâminas foram montadas em meio de montagem específico e analisadas em microscópio de fluorescência (Olympus) com auxílio do *software* cellSens Standard (©2010 OLYMPUS CORPORATION). O parâmetro avaliado foi a intensidade de fluorescência emitida pela marcação com anticorpo específico. Após a obtenção das imagens, a intensidade de fluorescência foi quantificada com auxílio do *software* ImageJ (Arbitrary Units –AU).

**Análise estatística:** Na avaliação estatística utilizou-se o teste Anova, que permitiu mensurar a variação dos resultados, comparando os dados entre os grupos. Em seguida foi aplicado o pós-teste Bonferroni, que reforçou e tornou ainda mais preciso o resultado apresentado no teste Anova. Foi utilizado o nível de significância de 5% (GraphPad Prism v6).

### **Avaliação *in vitro*:**

**Preparação da Epiderme Equivalente:** Queratinócitos primários humanos (NHK) foram tripsinizados na passagem 1 e ressuspensos numa densidade de 2.000.000 em meio de crescimento. Essa suspensão celular foi transferida para a membrana de policarbonato, e essa membrana com os queratinócitos submergida em meio fresco. Em seguida, cada membrana com as células foi incubada durante 24 horas a 37°C a 5% CO<sub>2</sub>. Após o período de incubação, os tecidos foram emergidos e cultivados em contato com ar-líquido durante mais 16 dias.

**Aplicação da substância teste:** A aplicação da substância teste pura sobre a epiderme equivalente pode levar à contaminação do tecido por micro-organismos, uma vez que a substância teste não passou por nenhum processo de esterilização. Por isso, foram realizados dois protocolos.

**Protocolo A – sem filtração,** com aplicação de 10µl de produto diretamente sobre a epiderme, a fim de reproduzir o uso normal do produto sobre a pele: após 16 dias de incubação, 10ul da substância teste pura (não filtrada) foi aplicada sobre a epiderme. Os tecidos tratados (com a substância teste) e não tratados (controle) foram incubados durante 15 minutos a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. Após esse período todos os tecidos foram lavados com solução tampão fosfato (PBS) e foram incubados durante mais cinco dias a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. Em seguida, os tecidos foram preparados para os cortes histológicos para avaliar o efeito na compactação da barreira cutânea na epiderme equivalente e comparados com o controle (sem produto ou não tratado).

**Protocolo B – com filtração,** diluindo o produto a 0,1mg/ml e 1mg/ml no meio de cultura: pesaram-se 30mg da substância teste que foram ressuspensas em 10ml de meio de cultura, obtendo-se suspensão de 3mg/ml da substância teste. A suspensão de 3mg/ml foi coada [pode ser? para evitar filtrada em filtro...] em filtro de 0,22µm, e dessa suspensão filtrada foram preparadas as soluções de 1mg/ml e 0,1mg/ml em meio de cultura. O meio de cultura dos tecidos foi substituído pelas soluções a 1mg/ml e 0,1mg/ml, utilizando meio de cultura normal para o tecido-controle. Em seguida, os tecidos tratados (com a substância teste) e não tratados (controle) foram incubados durante cinco dias a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>. Após esse período, os tecidos foram preparados para os cortes histológicos a fim de avaliar o

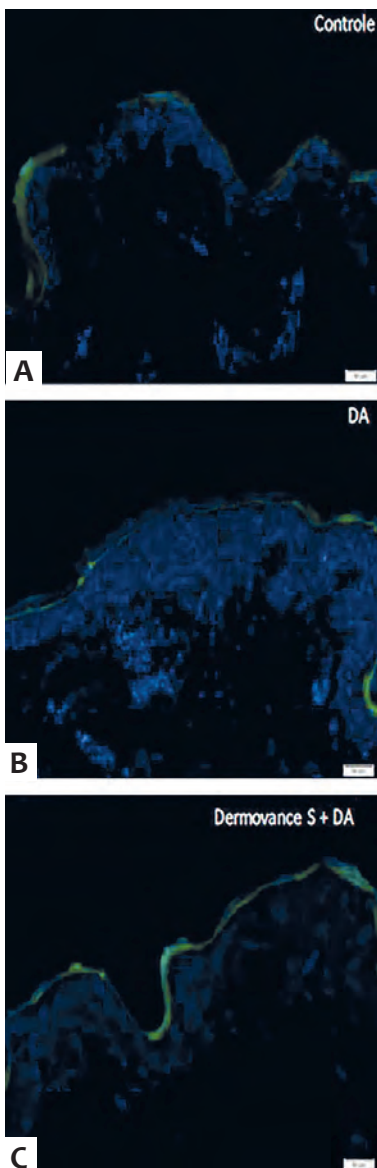


efeito na compactação da barreira cutânea na epiderme equivalente e comparada com o controle (sem produto ou não tratado).

## RESULTADOS

### Avaliação *ex vivo*

Os resultados do estudo revelaram que o modelo experimental de dermatite atópica (DA) em pele *ex vivo* foi capaz de mimetizar de forma satisfatória as características da pele de um indivíduo com DA pela redução estatisticamente significativa na síntese de filagrina, involucrina e lorricrina ( $p < 0,05$ ;  $0,01$  e  $0,05$ , respectivamente) quando comparamos o grupo DA com o grupo-controle (Figuras 1, 2 e 3). Embora a redução de esfingomielina sintase não tenha sido significativa pelo método de semiquantificação por imunofluorescência, os resultados demonstraram tendência de redução nesse mediador (Figura 4). O sinal para os marcadores avaliados é revelado em verde nos cortes histológicos e apresenta marcação/distribuição localizada



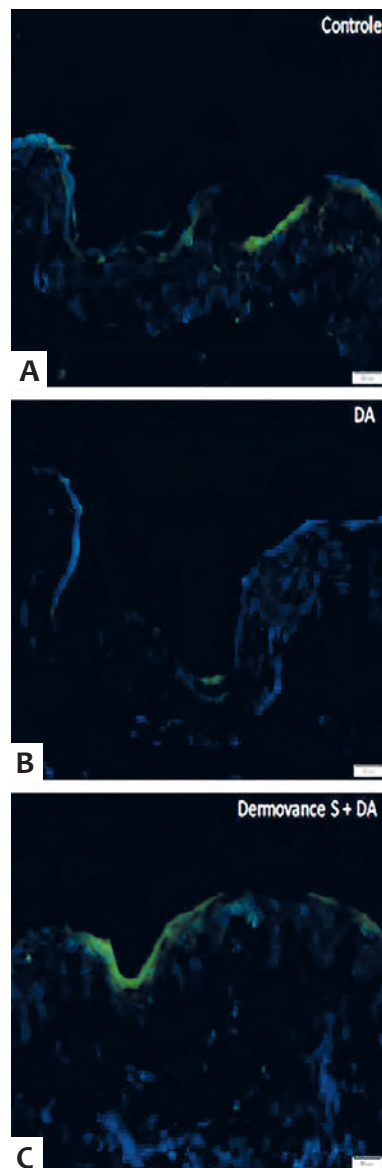
**FIGURA 1:** Avaliação fotográfica por imunofluorescência da síntese de filagrina em fragmentos de pele humana *ex vivo* incubados com a substância teste **A** - corte histológico de pele *ex vivo* sem tratamento (controle) **B** - corte histológico de pele *ex vivo* com DA **C** - corte histológico de pele *ex vivo* com DA tratada com a substância teste; a marcação em verde representa síntese da proteína filagrina, e a marcação em azul representa o núcleo celular (DNA); barra de referência corresponde a 50µm

na epiderme, especificamente na camada granulosa, bem como no estrato córneo. Conforme demonstrado nos gráficos 1, 2 e 3, a intensidade de marcação para filagrina, involucrina e lorricrina mostra-se fortemente aumentada no grupo tratado com a substância teste, em comparação ao modelo *ex vivo* de cultura de pele com dermatite atópica ( $p < 0,05$ ,  $0,01$  e  $0,05$ , respectivamente). Apesar do aumento na síntese de esfingomielina sintase não ser estatisticamente significativa (Gráfico 4), o tratamento com a substância teste demonstrou tendência no aumento desse mediador quando comparado ao grupo de DA.

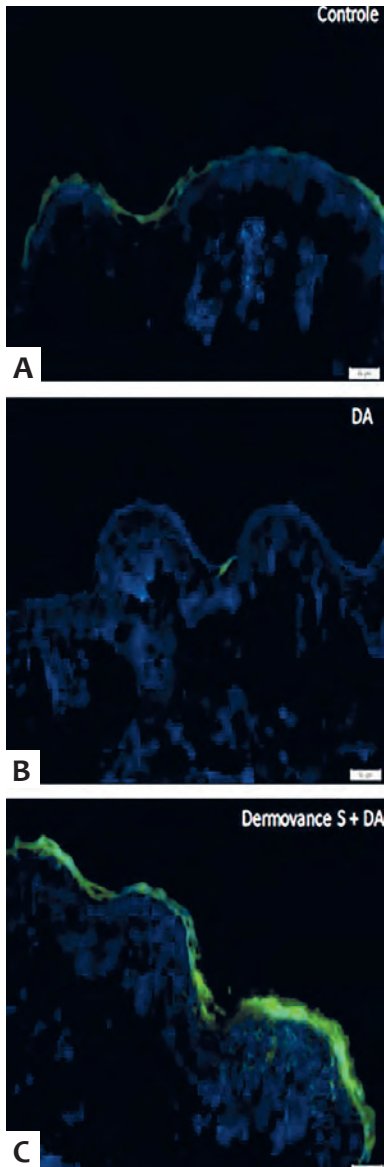
### Avaliação *in vitro*

Não foi observada contaminação por micro-organismos em nenhum dos tecidos utilizados, tanto no Protocolo A quanto no Protocolo B.

Protocolo A – A substância teste foi aplicada sem filtração, com aplicação de 10ul de produto diretamente sobre a



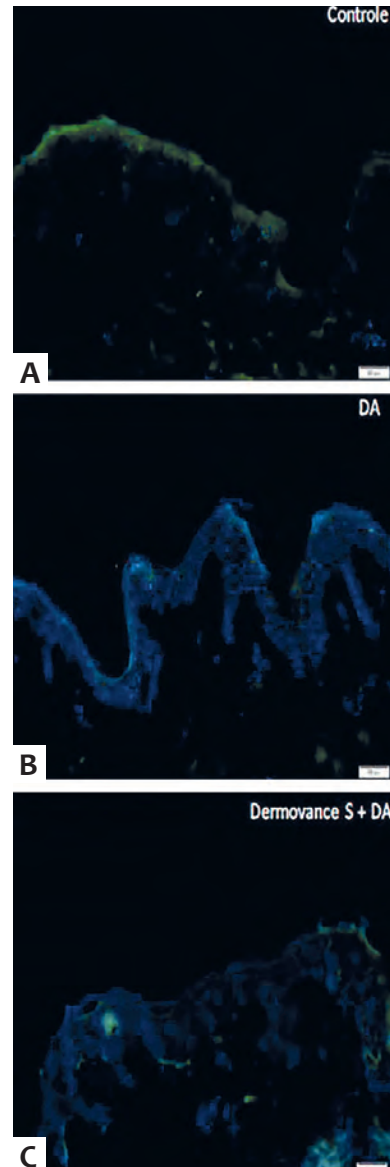
**FIGURA 2:** Avaliação fotográfica por imunofluorescência da síntese de involucrina em fragmentos de pele humana *ex vivo* incubados com a substância teste **A** - corte histológico de pele *ex vivo* sem tratamento (controle) **B** - Corte histológico de pele *ex vivo* com DA **C** - Corte histológico de pele *ex vivo* com DA tratada com a substância teste; a marcação em verde representa síntese da proteína involucrina, e a marcação em azul representa o núcleo celular (DNA); barra de referência corresponde a 50µm



**FIGURA 3:** Avaliação fotográfica por imunofluorescência da síntese de loricrina em fragmentos de pele humana ex vivo incubados com a substância teste **A** - corte histológico de pele ex vivo sem tratamento (controle) **B** - corte histológico de pele ex vivo com DA **C** - Corte histológico de pele ex vivo com DA tratada com a substância teste; a marcação em verde representa a síntese da proteína loricrina e a marcação em azul representa o núcleo celular (DNA); barra de referência corresponde a 50µm

epiderme, a fim de reproduzir o uso normal do produto sobre a pele. Não houve melhora significativa na compactação do estrato córneo com a epiderme tratada com a substância teste em relação à epiderme não tratada (Figuras 5 A e B). O produto, entretanto, permaneceu entre o estrato córneo e a camada granulosa, formando uma película protetora na epiderme. A formação de película protetora é uma das maneiras de proteger a pele contra a perda excessiva de água para o meio ambiente.

Protocolo B – A substância teste foi ressuspensa a 3mg/ml e depois filtrada em filtro 0,22µm. Dessa ressuspensão foram feitas as diluições 0,1mg/ml e 1mg/ml em meio de cultura. No Protocolo B houve melhora na reorganização das camadas da epiderme quando a concentração da substância teste foi de 0,1mg/ml para 1mg/ml (Figuras 5 C e D). É possível observar alguns “espaços” vazios por entre as células das camadas da epiderme na figura 5C (controle). Esses espaços não são mais

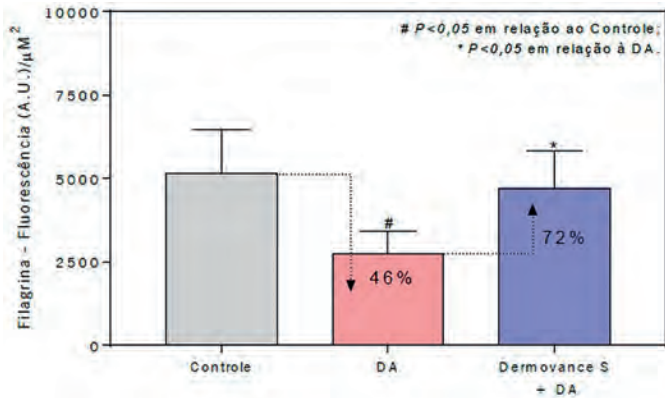


**FIGURA 4:** Avaliação fotográfica por imunofluorescência da síntese de esfingomielina sintase em fragmentos de pele humana ex vivo incubados com a substância teste **A** - corte histológico de pele ex vivo sem tratamento (controle) **B** - corte histológico de pele ex vivo com DA **C** - corte histológico de pele ex vivo com DA tratada com a substância teste; a marcação em verde representa a síntese da enzima esfingomielina sintase, e a marcação em azul representa o núcleo celular (DNA); barra de referência corresponde a 50µm

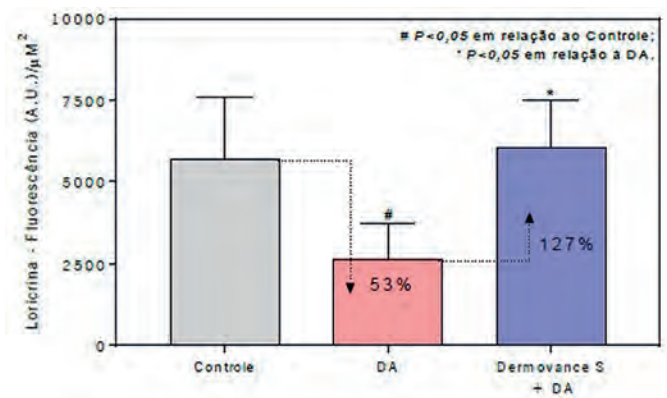
observados após o tratamento com a substância teste. O estrato córneo fica mais homogêneo, e a epiderme apresenta aparência mais saudável.

## DISCUSSÃO

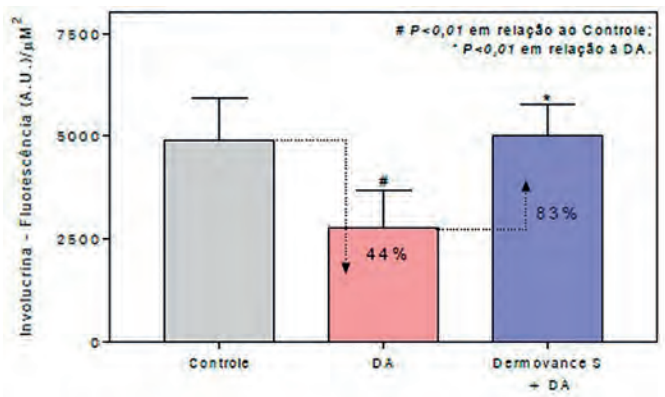
Alterações da barreira cutânea, de proteínas (como filagrina, involucrina e loricrina) ou de ceramidas anormais podem promover a xerose, predispondo ao desenvolvimento de prurido e microfissuras no epitélio.<sup>2,9</sup> Filagrina, involucrina e loricrina contribuem para a formação de substâncias relevantes para a manutenção do pH, hidratação e proteção da pele contra agentes microbianos.<sup>1,9</sup> Essas proteínas têm papel fundamental para a retenção de água no estrato córneo, diferenciação celular e manutenção da barreira da pele.<sup>8,13</sup> Hidratantes restauram a capacidade das bicamadas lipídicas intercelulares absorvendo, retendo e redistribuindo a água. Esses agentes podem penetrar e contri-



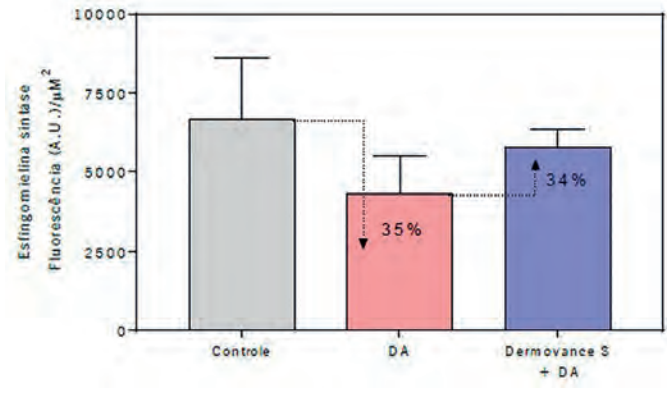
**GRÁFICO 1:** Semiquantificação da intensidade de fluorescência (Arbitrary Units - AU) da síntese de filagrina em fragmentos de pele humana ex vivo na presença ou ausência de DA, tratados ou não com a substância teste Os dados representam a média  $\pm$  desvio-padrão de cinco áreas experimentais (Anova, Bonferroni)



**GRÁFICO 3:** Semiquantificação da intensidade de fluorescência (Arbitrary Units - AU) da síntese de loricrina em fragmentos de pele humana ex vivo na presença ou ausência de DA, tratados ou não com a substância teste Os dados representam a média  $\pm$  desvio-padrão de cinco áreas experimentais (Anova, Bonferroni)



**GRÁFICO 2:** Semiquantificação da intensidade de fluorescência (Arbitrary Units - AU) da síntese de involucrina em fragmentos de pele humana ex vivo na presença ou ausência de DA, tratados ou não com a substância teste Os dados representam a média  $\pm$  desvio-padrão de cinco áreas experimentais (Anova, Bonferroni)

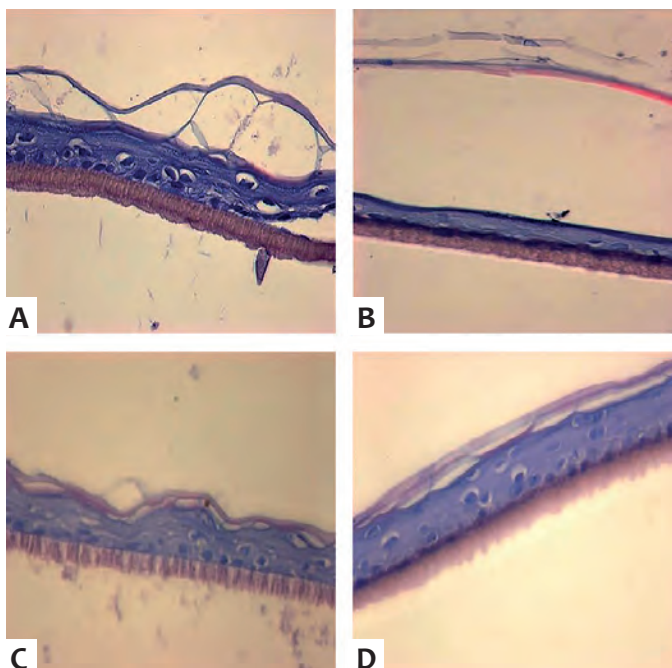


**GRÁFICO 4:** Semiquantificação da intensidade de fluorescência (Arbitrary Units - AU) da síntese de esfingomielina sintase em fragmentos de pele humana ex vivo na presença ou ausência de DA, tratados ou não com a substância teste Os dados representam a média  $\pm$  desvio-padrão de cinco áreas experimentais (Anova, Bonferroni)

buir para a reorganização da estrutura das camadas da pele. Os hidratantes podem ser divididos em vários grupos, como umectantes, oclusivos e emolientes, de acordo com os seus ingredientes, podendo apresentar mais de uma ação no mesmo produto.<sup>7</sup> Cremes hidratantes são emulsões semissólidas (misturas de óleo e água) que são miscíveis em água. Eles são divididos em dois tipos: cremes óleo-água, que são compostos de pequenas gotas de óleo dispersos em uma fase contínua; e cremes de água em óleo, que são compostos de pequenas gotas de água dispersas em uma fase oleosa contínua. Os cremes de óleo em água são mais agradáveis, e cosmeticamente aceitáveis, uma vez que são menos gordurosos. Os emolientes são gorduras ou óleos em um sistema de duas fases (um líquido é disperso na forma de pequenas gotas em outro

líquido), que suavizam a pele formando uma película protetora sobre o estrato córneo, evitando o ressecamento por evaporação das camadas mais profundas da pele e tornando-a mais flexível.<sup>9</sup> Como vimos, a filagrina é responsável por agregar a queratina e outras proteínas nas camadas mais superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo, e a força de coesão dessa camada da pele depende de ligações covalentes de glutamina, em que proteínas precursoras como loricrina e involucrina são incorporadas à queratina.<sup>4,9</sup> A literatura relata que na dermatite atópica ocorre a redução de importantes proteínas da barreira epidérmica, como a filagrina, a loricrina e a involucrina, assim como a redução da enzima esfingomielina sintase, que está diretamente relacionada com a síntese de ceramidas na pele. A manutenção da barreira





**FIGURA 5:** A - Amostra de tecido-controle corada com hematoxilina e eosina B - Amostra de tecido tratado com 10µl da substância teste pura (não filtrada) C - Amostra de tecido tratado com 0,1mg/ml da substância teste filtrada D - Amostra de tecido tratado com 1mg/ml da substância teste filtrada

cutânea ocorre por proliferação e diferenciação de queratinócitos, nas camadas da pele, que contêm queratinas e lipídeos para constituir o estrato córneo. Durante essa diferenciação terminal, os queratinócitos expressam várias proteínas como as queratinas,

pró-filagrinas, filagrinas, involucrin, pequenas prolinas ricas em proteínas, loricrin, cistatina A e elafina, que formam o envelope cornificado de corneócitos maduros.<sup>14,15</sup> A estrutura lamelar do estrato córneo resulta de uma reorganização e acúmulo de organelas ricas em lipídeos, corpos lamelares, os quais são excretados para dentro dos espaços intercelulares na interface entre o estrato córneo e o estrato granuloso. Essa organização lipídica tem sido reportada por ser responsável pela função de barreira e a perda dessa estrutura lamelar após a aplicação de um solvente ou sua ausência em algumas doenças está associada à quebra das propriedades de barreira.<sup>16</sup> Devido a esse fato, a compactação da barreira cutânea se torna importante a fim de evitar a entrada de micro-organismos e a perda de água transepidérmica excessiva. Formulações cosméticas podem melhorar a função de barreira do estrato córneo mediante o fornecimento de moléculas de água e lipídeos.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados, podemos concluir que o creme hidratante contendo isomerato de sacarídeo e hidroxietil ureia aumentou significativamente a produção de filagrina, involucrina e loricrina em modelo de pele *ex vivo* com dermatite atópica. Na avaliação *in vitro*, as imagens obtidas das amostras tratadas com a substância teste sugerem atuação na reestruturação das camadas da epiderme, na compactação do estrato córneo e formação de uma película protetora. Os resultados demonstrados nos dois estudos permitem inferir que o composto avaliado neste estudo, S, exerce efeito positivo na hidratação e proteção da barreira cutânea, protegendo e restaurando a pele. ●

## REFERÊNCIAS

- Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):472-8.
- Marie Lod'em. Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(11):771-788.
- Giam YC, Hebert AA, Dizon MV, Bever HV, Tiongco-Recto M, Kim Kyu-ham, et al. A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):120-128.
- Addor FAS, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):184-94.
- Norlén L. Current Understanding of Skin Barrier Morphology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(4-6):213-6.
- Costa A, Eberlin S, Clerici SP, Abdalla BMZ. In vitro evaluation of four commercially available liquid soaps (in Brazil) for their anti-inflammatory and protective skin barrier qualities, as well as their impact on the reduction of cutaneous hypersensitivity. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(2):123-8.
- Dang NN, Pang SG, Song HY, AN Ig Ma XL. Filaggrin silencing by shRNA directly impairs the skin barrier function of normal human epidermal keratinocytes and then induces an immune response. *Braz J Med Biol Res*. 2015;48(1):39-45.
- Hon KL, Leung AK, Barankin B. Barrier Repair Therapy in Atopic Dermatitis: An Overview. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):389-399.
- Armengot-Carbo M, Hernández-Martín A, Torrelo A. The Role of Filaggrin in the Skin Barrier and Disease Development. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(2):86-95.
- Henry J, Toulza E, Chiung-Yueh H, Pellerin L, Balica S, Mazerreuw-Hautier J, et al. Update on the epidermal differentiation complex. *Frontiers in Bioscience*. 2012;17:1517-32.
- Addor FAS, Schalk S, Perreira VMC, Folino BB. The skin moisturizing effects of different concentrations of urea: a clinical and corneometry study. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(1):5-9.
- Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*. 2008;126(3):332-7.



14. Candi E et al. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6: 328-340.
15. Matsui T, Schmidt R, Melino G. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Molecular Medicine.* 2011;3(6): 320-33.
16. Holleran WM, Feingold KR, Gao WN, Lee JM, Elias PM. Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. *J Lipid Res.* 1991;32(7):1151-8.
17. Valdman-Grinshpoun Y, Ben-Amitai D, Zvulunov A. Barrier-Restoring therapies in Atopic Dermatitis: current approaches and future perspectives. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012: 923134.

#### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Samanta Nunes** |  ORCID 0000-0001-5846-3372

Investigadora principal do estudo, autora principal do texto.

**Juliana Cotta Vieira** |  ORCID 0000-0002-6103-690X

Co-investigadora do estudo, contribuiu com a revisão do artigo.

**Camila Sirieiro Abreu Melo** |  ORCID 0000-0002-8876-2389

Co-investigadora do estudo, contribuiu com a revisão do artigo.

# Avaliação da atividade anti-inflamatória *in vitro* de um produto de administração oral contendo peptídeos de colágeno, delphinol<sup>®</sup> vitamina C e *hibiscus*

*In vitro* evaluation of the anti-inflammatory activity of an oral administration product containing collagen peptides, Delphinol<sup>®</sup>, vitamin c and hibiscus

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201810311004>

## RESUMO

**Introdução:** O termo *inflammaging* refere-se ao aumento da resposta inflamatória devida ao envelhecimento, resultando em estado pró-inflamatório sistêmico crônico em baixo grau. Ocorrem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral. Assim, o uso de ativos que atuam na modulação da resposta inflamatória auxilia na redução do estresse oxidativo celular e também reduz ou evita os danos celulares e moleculares irreversíveis não clinicamente detectáveis.

**Objetivo:** Avaliar a ação de um composto contendo peptídeos de colágeno, delphinol<sup>®</sup>, vitamina C e *hibiscus* na modulação da resposta inflamatória cutânea.

**Material e Métodos:** Foi avaliada a liberação das citocinas inflamatórias após tratamento com o produto, em queratinócitos expostos a um lipopolissacarídeo indutor de resposta inflamatória.

**Resultados:** Quando os queratinócitos foram expostos ao composto em estudo, observaram-se aumento na liberação de interleucina 6 e tendência de redução nos níveis de interleucina 1-alfa e de interleucina-8. Além disso, ficou reduzida em 67,5% (P=0,008) a liberação de fator de necrose tumoral-alfa basal.

**Conclusões:** O composto estudado tem efeito potencial sobre o processo de *inflammaging* e, conseqüentemente, sobre o envelhecimento, por meio da modulação das citocinas inflamatórias interleucina-1 alfa, interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral-alfa.

**Palavras-Chave:** Ácido ascórbico; Antioxidantes; Anti-Inflamatórios; Colágeno; Envelhecimento; Envelhecimento da pele; Hibiscus; Mediadores da inflamação; Pele; Suplementos nutricionais

## ABSTRACT

**Introduction:** The term *inflammaging* refers to the increase of the inflammatory response due to aging, resulting in a low level chronic pro-inflammatory state. High levels of proinflammatory cytokines such as interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor occur. Thus, the use of active principles that modulate the inflammatory response assists in the reduction of cellular oxidative stress, also reducing or avoiding irreversible cellular and non-clinically detectable molecular damage.

**Objective:** To evaluate the action of a compound containing collagen peptides, Delphinol<sup>®</sup>, vitamin C and hibiscus on the modulation of the cutaneous inflammatory response.

**Materials and methods:** The release of inflammatory cytokines after treatment with the product was evaluated in keratinocytes exposed to an inflammatory response-inducing lipopolysaccharide.

**Results:** When keratinocytes were exposed to the studied compound, it was possible to observe an increase in the release of interleukin 6 and a reduction tendency in the levels of interleukin 1-alpha and interleukin-8. In addition, the release of basal tumor necrosis factor-alpha was reduced by 67.5% (P = 0.008).

**Conclusions:** The compound studied has a potential effect on *inflammaging* – and consequently on aging – by modulating the inflammatory cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha.

**Keywords:** Aging; Anti-Inflammatory agents; Antioxidants; Ascorbic acid; Collagen; Dietary Supplements; Hibiscus; Inflammation mediators; Skin; Skin aging

## Artigo Original

### Autores:

Samanta Nunes<sup>1</sup>  
Andrea Costa Fruet<sup>2</sup>  
Rodrigo Vieira Rodrigues<sup>2</sup>  
Juliana Cotta Vieira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Corium Dermatologia - São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Invitrocell - Paulínia (SP), Brasil

<sup>3</sup> Farmoquímica - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

### Correspondência para:

Andrea Costa Fruet.  
Av. Prof. Benedito Montenegro, 240  
Paulínia - SP, Brasil  
13140-000.  
E-mail: [andrea.fruet@invitrocell.com.br](mailto:andrea.fruet@invitrocell.com.br)

Data de submissão: 29/04/2017

Data de aprovação: 02/09/2018

Trabalho realizado na Invitrocell – Invitrocell Avaliação Molecular e Celular Ltda. - Paulínia (SP), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Laboratório Farmoquímica, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

**Conflito de Interesses:** Os autores afirmam não possuir interesses pessoais, comerciais, políticos ou financeiros neste manuscrito.



## INTRODUÇÃO E OBJETIVO

As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares, hidrossolúveis. São produzidas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico, pela ativação de proteoquinases ativadas por mitógenos. As citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias), como interleucina-1b (IL-1b), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória. TNF $\alpha$  é citocina pró-inflamatória produzida principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, abundantes no peritônio e no tecido esplâncnico.<sup>1</sup> O envelhecimento é processo biológico complexo e dinâmico caracterizado pela remodelação contínua com reparo do DNA, apoptose, resposta imune, estresse oxidativo e inflamação. Uma das teorias mais recentes sobre o envelhecimento está centrada na resposta imunológica e leva em consideração a ativação de inflamação subclínica e crônica de baixo grau denominada *inflammaging*.<sup>2</sup> Tal resposta inflamatória crônica pode acumular-se com o tempo e gradualmente provocar danos nos tecidos. É considerada uma das razões principais de muitas doenças relacionadas com a idade, como diabetes, aterosclerose, degeneração macular e envelhecimento da pele.<sup>3</sup> Existem ainda evidências crescentes de que a inflamação desempenha papel importante na doença cardiovascular, podendo ser considerada consequência tardia da programação evolutiva para uma resposta pró-inflamatória.<sup>4-6</sup> O envelhecimento é conduzido pelas citocinas pró-inflamatórias e substâncias produzidas pelo sistema imunológico inato. O sistema de macrófagos e o sistema complemento, dois componentes importantes do sistema imune inato, têm atraído cada vez mais atenção, uma vez que parecem estar envolvidos na patogênese de várias doenças associadas com a inflamação. Estudos revelam que a imunidade inata é importante nesse processo, no qual os fagócitos mononucleares, tais como os macrófagos, desempenham papel fundamental em várias doenças relacionadas à idade. Diversos estudos globais de perfil de expressão genética relacionaram todos os genes do sistema imunológico e da inflamação com o fotoenvelhecimento, independentemente do tipo étnico. O fotoenvelhecimento induzido por UV pode ser visto como envelhecimento prematuro da pele. A radiação UV induz uma série de eventos que podem levar à inflamação, induzindo: a) os queratinócitos epidérmicos a liberar citocinas inflamatórias, como IL-1 e IL-6 e TNF- $\alpha$ ; b) os mastócitos a gerar prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios, como histamina e leucotrienos; c) a morte celular cutânea; e d) a peroxidação da membrana lipídica. No processo de *inflammaging* ocorre aumento das reações inflamatórias em decorrência da idade, caracterizado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias: IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ .<sup>7</sup> A exposição à radiação UV aguda resulta na infiltração dos neutrófilos na epiderme e na derme para depuração de células apoptóticas induzidas por UV e para eliminação de células cutâneas. Sugere-se ainda que algumas enzimas, tais como metaloproteinases de matriz (MMP-1 e MMP-9), contribuam para o processo de fotoenvelhecimento.

É provável que os monócitos e macrófagos realmente desempenhem um papel mais importante nesse processo, porque atacam os infiltrados após algumas horas para limpar as células apoptóticas e os lipídeos oxidados.<sup>3</sup> A proteína C-reativa (PCR), de fase aguda, produzida pelo fígado em resposta à IL-6, também é marcador útil de inflamação, mais comumente utilizado na prática clínica. Acredita-se que a inflamação seja consequência da exposição cumulativa durante a vida à carga antigênica causada por infecções clínicas e subclínicas, bem como pela exposição a antígenos não infecciosos. A consequente resposta inflamatória, lesão tecidual e produção de espécies reativas de oxigênio que causam danos oxidativos também desencadeiam a liberação de citocinas adicionais, principalmente a partir de células do sistema imune inato, mas também da resposta imune adquirida. Isso resulta em ciclo vicioso, impulsionando o sistema imunológico, remodelando e favorecendo um estado pró-inflamatório crônico, em que alterações fisiopatológicas, lesão tecidual e cura ocorrem simultaneamente. Os danos celulares e moleculares irreversíveis que não são clinicamente evidentes acumulam-se de modo lento ao longo de décadas. A população de células T CD8<sup>+</sup> é alterada em maior extensão do que a população de CD4<sup>+</sup>. Com a idade, aumento no número de células específicas do antígeno é associado a aumento no número de células senescentes terminalmente diferenciadas, que ocupam grande proporção de espaço imunológico. Essas células, particularmente CD8<sup>+</sup>, são potentes produtores de citocinas inflamatórias e têm sido fortemente associadas com imunidade antiviral reduzida e patologias inflamatórias relacionadas. Essas células específicas produzem mais IL-6 e TNF- $\alpha$  do que seus homólogos mais jovens.<sup>3,7</sup>

Este estudo avaliou a atividade anti-inflamatória *in vitro* da substância teste (complexo nutracêutico, para administração por via oral, contendo peptídeos de colágeno, vitamina C, *Hibiscus sabdariffa* e *Delphinol*<sup>®</sup> – Exímia Fimalize Age Complex<sup>®</sup> Farmoquímica, Rio de Janeiro, Brasil) mediante a modulação da liberação de citocinas inflamatórias IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  por queratinócitos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo *in vitro*, comparativo com grupo-controle

### Teste de viabilidade celular

Foi realizado teste de viabilidade celular, que determina a maior dose não tóxica a ser utilizada nos experimentos subsequentes. Para tanto, fibroblastos murinos 3T3 Balb/C foram mantidos em cultura e expostos a várias concentrações da substância teste. As culturas foram visualmente examinadas após 24 horas, e o número de células viáveis e/ou o total do conteúdo celular foi determinado pela captação do vermelho neutro (OD 540nm). O número de células na presença da amostra teste foi comparado com aquele observado no controle. A análise do IC50 foi realizada com o software *SigmaPlot 9.01* (2004), utilizando equação de curva logística de quatro parâmetros (Curva de Hill). A partir dos dados gerados por essa curva é possível determinar as concentrações não citotóxicas da substância teste.

### Teste Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*): Tratamento das amostras

Células NHK foram semeadas em placas de 24 poços na confluência de 28.500 células por poço. Após 24 horas em incubadora de CO<sub>2</sub>, as células foram tratadas com as concentrações testes da substância teste em presença de extrato de *Escherichia coli* (LPS, contendo 5µg/ml de proteína equivalente) em meio de cultura Epilife *Low calcium*. O sobrenadante celular foi recolhido após 24 horas de exposição aos tratamentos com a substância teste + LPS e estocadas em freezer a -30°C. A quantidade de IL-1α, IL-6, IL-8 e TNF-α em sobrenadante de cultura de queratinócitos humanos primários foi avaliada por Elisa, segundo as especificações do fabricante (*IL-1α humano: Thermo Scientific - Cód.: EH2IL1A; IL-6 humano: Sigma-Aldrich - Cód. RAB0306; IL-8/CXCL8 humano: Sigma-Aldrich - Cód. RAB0319; TNF-α humano: Sigma-Aldrich - Cód. RAB0476*). Resumidamente, anticorpos específicos fixados em placa de 96 poços e os sobrenadantes, incluindo os padrões de proteína recombinante com concentrações conhecidas de IL-1α, foram aplicadas nos poços. Em seguida, foi adicionado anticorpo secundário biotilado. Durante a primeira incubação, o antígeno humano liga-se ao anticorpo imobilizado na placa, enquanto o anticorpo biotilado liga-se a um segundo sítio. Após a remoção do excesso do anticorpo secundário, a enzima estreptavidina-peroxidase (*HRP-Linked Antibody*) é adicionada. Depois da lavagem para remover o excesso de enzima livre, uma solução de substrato é adicionada (TMB), a qual se liga à enzima para produzir coloração azul. Após a adição de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a coloração é convertida de azul para amarelo, e a leitura é feita no comprimento de onda a 450nm por um espectrofotômetro. A intensidade desse produto colorido é diretamente proporcional à concentração das citocinas inflamatórias IL-1α, IL-6, IL-8/CXCL8 e TNF-α humano presente no sobrenadante. Primeiramente, foi calculada a curva-padrão em um gráfico de absorbância em função da quantidade de citocina inflamatória secretada. Os valores de absorbância obtidos para os ensaios das amostras são plotados na equação de primeiro grau obtida a partir da curva-padrão para a determinação da concentração de cada citocina presente na amostra. Os ajustes de equação e determinação de parâmetros foram realizados utilizando o programa *Microsoft Excel*.

#### Análise estatística

Os ensaios foram expressos em média ± desvio padrão e a análise estatística foi realizada por teste *t* de Student obtidos com o auxílio do programa *Microsoft Excel*.

## RESULTADOS

#### Teste de viabilidade celular

A substância teste foi preparada na concentração inicial de 200.000µg/ml, e as demais concentrações foram preparadas por diluições seriadas em fator de 1:10. Conforme apresentado no gráfico 1, as concentrações escolhidas para os ensaios subsequentes foram 1.000 e 100µg/ml. Nesse ensaio a substância de referência SDS (Dodecil Sulfato de Sódio) foi utilizada a fim de

garantir a efetividade tóxica da substância teste sobre a linhagem celular (Gráfico 2).

#### Liberação de citocinas inflamatórias por NHK

Quando os queratinócitos foram expostos ao LPS apresentaram aumento na liberação das citocinas IL-1α (2,8 vezes;  $p = 0,002$ ), IL-6 (25,4 vezes;  $p = 0,001$ ) e IL-8/CXCL8 (7,3 vezes;  $p = 0,0001$ ), porém o LPS não induziu aumento significativo de TNF-α ( $p = 0,412$ ).

A substância teste não apresentou redução significativa na liberação de IL-1α e IL-8 nas concentrações testadas, mas houve tendência de redução nos níveis de IL-1α e de IL-8 (Tabela 1). Por outro lado, foi observado aumento na liberação de IL-6 (105%) nas amostras tratadas com 1.000µg/ml da substância teste quando comparado ao controle LPS (Tabela 1; Gráfico 3). A liberação de TNF-α por queratinócitos está relacionada diretamente com a morte celular, e, como a concentração de LPS utilizada não induz morte, também não foi observado aumento de TNF-α. Contudo, a substância teste reduziu em 67,5% ( $p = 0,008$ ) a liberação de TNF-α basal na maior concentra-

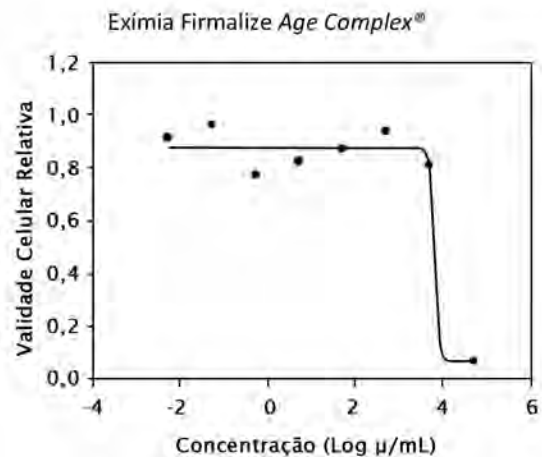


GRÁFICO 1: Curva concentração-resposta da SBT da substância teste

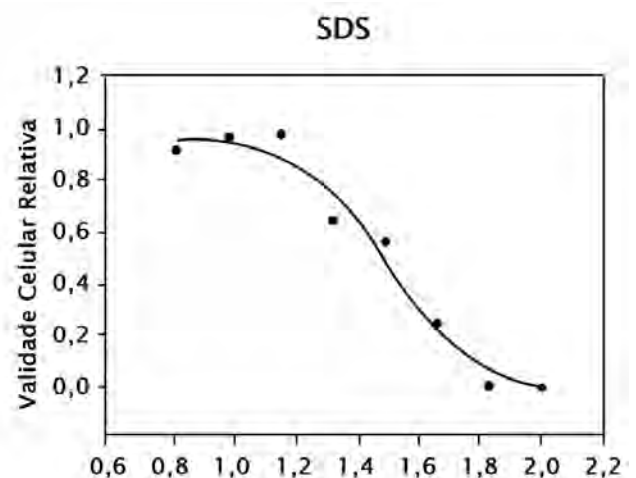


GRÁFICO 2: Curva concentração-resposta do controle positivo SDS

ção testada (1000µg/ml) quando comparado ao controle LPS (Tabela 1; Figura 3).

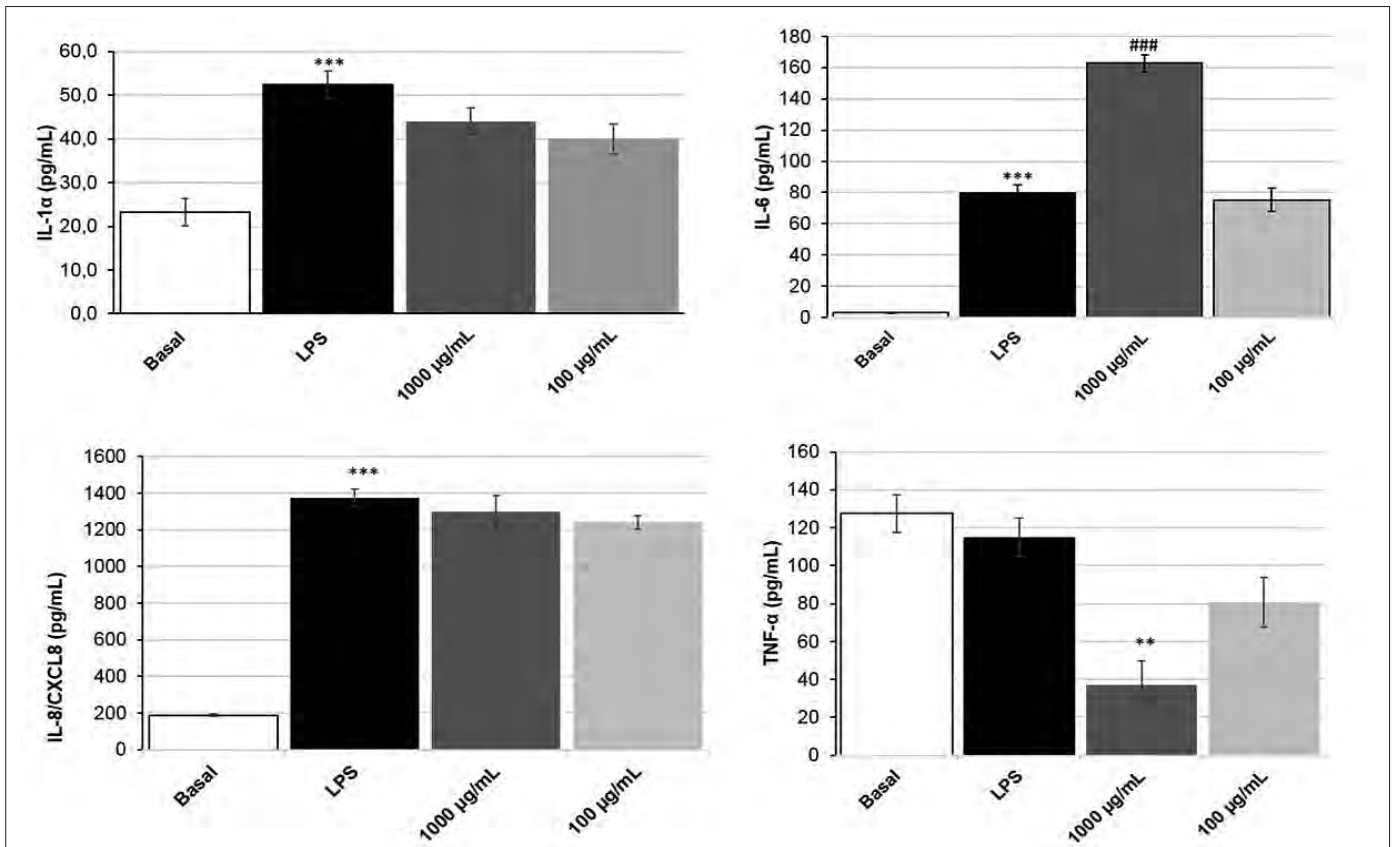
**DISCUSSÃO**

O envelhecimento está associado a níveis elevados de citocinas circulantes e marcadores pró-inflamatórios, como IL-6, IL-1 e TNF-α. Os metabolismos ósseo, nutricional e muscular são afetados pelo estado inflamatório que acompanha o envelhecimento, com suas alterações imunes, hormonais e adiposas, levando a um estado inflamatório crônico, no qual os níveis de citocinas pró-inflamatórias, principalmente TNF-α e IL-6, apresentam efeitos nocivos para a pele. Esse fenômeno, conhecido

como imunossenescência, é acompanhado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução de citocinas anti-inflamatórias, levando a inflamação crônica de baixo grau conhecida como *inflammaging*.<sup>7-10</sup> No processo de *inflammaging* ocorre aumento das reações inflamatórias em decorrência da idade, caracterizado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF-α.<sup>7</sup> Como as interleucinas e as metaloproteínas estão relacionadas à inflamação e à resposta ao estresse oxidativo, seus genes são candidatos apropriados para o envelhecimento e doenças relacionadas com a idade e as infecções. A inflamação e a produção desregulada de citocinas inflamatórias têm papel importante nesse processo, que é caracterizado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, interleucinas e TNF-α, que têm demonstrado aumentar com a idade e estar envolvidos na patogênese da maioria das doenças associadas.<sup>5,7,11</sup> IL-6 é marcador de inflamação confiável, cujo nível circulante é aumentado com o tempo. O gene IL-6 é altamente polimórfico e expresso em linfócitos, fibroblastos e macrófagos em resposta a diferentes tipos de estímulos de inflamação. Além disso, IL-6 também controla a indução e expressão de metaloproteínas que mantêm a homeostase de zinco e cobre. Durante o estresse e a inflamação, a expressão gênica de metaloproteínas é induzida por citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-6, que podem ser deletérias no pro-

**TABELA 1: Análise estatística (t de Student) e porcentagem de variação entre as médias do controle LPS e tratamentos com a substância teste**

Marcadores	1000µg/ml		100µg/ml	
	p valor	variação	p valor	variação
IL-1α	0,144	-18,80%	0,08	-27,60%
IL6	0,0004	105%	0,662	-5,30%
IL8	0,491	-5,50%	0,077	-9,70%
TNF-α	0,008	-67,50%	0,085	-29,80%



**GRÁFICO 3:** Liberação de citocinas expostas à substância teste. Liberação de IL-1 alfa (A), IL-6 (B), IL-8/CXCL8 (C) e TNF-alfa (D) por queratinócitos humanos primários expostos a LPS e tratados com a substância teste. O gráfico representa os valores de média ± EPM (erro-padrão da média) obtidos referentes à liberação das citocinas inflamatórias, em pg/ml. Os valores diferem do Basal em \*\*\* para p < 0,001 e em \*\* para p < 0,01 e do LPS em ### para p < 0,001, a partir do teste estatístico t de Student



cesso de envelhecimento.<sup>11-13</sup> O sistema de resposta inflamatória não só oferece proteção contra a exposição a agentes inflamatórios e infecciosos, como também contribui na redução dos danos nos tecidos, melhorando a longevidade, que é caracterizada por equilíbrio entre agentes pró e anti-inflamatórios.<sup>2,5,7</sup>

Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* confirmam a atividade antioxidante da vitamina C e do *Hibiscus*. O extrato de hibisco apresenta potente efeito antioxidante, eliminando o oxigênio reativo e a atividade de radicais livres. Apresenta ainda ação protetora contra o dano oxidativo induzido por hidroperóxido de terci-butila (t-BHP), protege a célula da peroxidação lipídica e promove inibição da oxidação mediada por  $\text{Cu}^2 + \text{LDL}$ , além da formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBAR), inibição da formação de conteúdo de malondialdeído (100-300mg/kg), redução da depleção de glutathione e diminuição da atividade sanguínea de superóxido dismutase e catalase.<sup>14</sup> A vitamina C apresenta conhecida ação antioxidante, além de exercer função fotoprotetora, sendo capaz de diminuir o eritema desencadeado pela irradiação UVB.<sup>15</sup> Delphinol® também possui capacidade antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo intracelular. Além disso, elimina os estímulos pró-inflamatórios, aumenta a autofagia regulada pela sirtuína-1 e restaura a atividade do óxido nítrico sintase, com consequências sobre a vasodilatação, melhorando a microcirculação, normalizando a atividade plaquetária e contribuindo na atividade anti-inflamatória.<sup>16</sup> Essa substância inibe a peroxidação lipídica, mediada por UVB, os

danos oxidativos e ao DNA, protegendo assim a apoptose celular.<sup>17</sup> Tal como acontece com todos os organismos complexos, sistemas biológicos únicos raramente trabalham isoladamente. Células neuronais dentro do eixo HPA contêm múltiplos receptores de citocinas, particularmente IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Reduzir seus níveis circulantes controla o processo de inflamação.<sup>7</sup> A suplementação oral com peptídeos de colágeno promove melhora das propriedades da pele. O colágeno aumenta a densidade de fibroblastos, regenera a matriz extracelular e estimula a síntese de ácido hialurônico, melhorando a hidratação e a flacidez da pele.<sup>18,19</sup>

Com base nos resultados apresentados e considerando a composição da substância teste, podemos afirmar que o produto auxilia na redução do *inflammaging* e apresenta ação antioxidante, reduzindo a inflamação e retardando os mecanismos de envelhecimento da pele.

## CONCLUSÃO

De acordo com as condições experimentais e metodologia utilizadas, a substância teste reduziu a liberação de TNF- $\alpha$  frente a um agente estressor, apresentou tendência na redução sobre a liberação de IL-1- $\alpha$  e IL-8 e promoveu aumento da liberação de IL-6. Em virtude dos efeitos observados *in vitro* sobre a modulação de citocinas pró e anti-inflamatória, podemos concluir que a substância teste tem potencial efeito sobre o processo de *inflammaging*, e, consequentemente, sobre o envelhecimento. ●

## REFERÊNCIAS

- Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM et al. Citocinas e dor. Rev Bras Anestesiologia. 2011;61(2):255-265.
- Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crussitti A, Malttse G. Inflammaging and Anti- Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016;64(2):111-26.
- Fishman D, Faulds G, Jefery R, Mohamed-al V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. J Clin Invest. 1998;102(7):1369-76.
- Van Den Biggelaar AH, Craen AJ, Gussekloo J, Huizinga TW, Heijmans BT, Frölich M, et al. Inflammation underlying cardiovascular mortality is a late consequence of evolutionary programming. FASEB J. 2004;18(9):1022-4.
- Cederholm T, Persson M, Andersson P, Stenvinkel P, Nordfors L, Madden J, et al. Polymorphisms in cytokine genes influence long-term survival differently in elderly male and female patients. J Intern Med. 2007;262(2):215-23.
- Varadhan R, Yao W, Matteini A, Beamer BA, Xue QL, Yang H, et al. Simple biologically informed inflammatory index of two serum cytokines predict 10 year all-cause mortality in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69(2):165-73.
- Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. Longev Healthspan. 2013;2(1):8.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(12):877-82.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 J;69(Supl 1):S4-9.
- Zhuang Y, Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues -the roles of complement system and macrophage. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014;13(3):153-61.

11. Kayaalti Z, Sahiner L, Durako Iugil ME, et al. Distributions of interleukin-6 (IL-6) promoter and metallothionein 2A (MT2A) core promoter region gene polymorphisms and their associations with aging in Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(3):354-8.
12. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(6):575-84.
13. Terry CF, Loukaci V, Green FR. Cooperative influence of genetic polymorphisms on interleukin 6 transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2000;275(24):18138-44.
14. Rocha IC, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. Hibiscus sabdariffa L. - A phytochemical and pharmacological review. *Food Chemistry.* 2014;165:424-43.
15. Azulay MM, Lacerda CAM, Perez MA, Filgueira AL, Cuzzi T. Vitamina C. *An Bras Dermatol.* 2003;78(3):265-74.
16. Watson RR, Schonlau F. Nutraceutical and antioxidant effects of a delphinidin-rich maqui berry extract Delphinol®: a review. *Minerva Cardioangiol.* 2015;63(2):1-12.
17. Afaq F, Syed DN, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Kweon MH, et al. Delphinidin, an anthocyanidin in pigmented fruits and vegetables, protects human HaCaT keratinocytes and mouse skin against UVB-mediated oxidative stress and apoptosis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(1):222-32.
18. Zague V. A new view concerning the effects of collagen hydrolysate intake on skin properties. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(9):479-83.
19. Addor FAS. Influence of a nutritional supplement containing collagen peptides on the properties of the dermis. *Surg Cosmet Dermatol.* 2015;7(2):116-21.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Samanta Nunes** |  ORCID 0000-0001-5846-3372

Investigadora principal do estudo, autora principal do texto.

**Andrea Costa Fruet** |  ORCID 0000-0002-2680-6665

Co-investigadora do estudo, contribuiu com a tabulação de dados e análise estatística.

**Rodrigo Vieira Rodrigues** |  ORCID 0000-0002-7090-975X

Co-investigador do estudo, contribuiu com a tabulação de dados e análise estatística.

**Juliana Cotta Vieira** |  ORCID 0000-0002-6103-690X

Co-investigadora do estudo, contribuiu com a revisão do artigo.

# Complicação rara e grave de peeling superficial

Rare and severe complication in a superficial peeling

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031897>

## RESUMO

Um dos recursos para melhorar a qualidade da pele são os peelings químicos, utilizando várias substâncias ativas. Os peelings superficiais atingem apenas epiderme e normalmente causam uma leve descamação para renovação celular, porém não são isentos de complicações. Os autores apresentam o relato de uma paciente que apresentou dermatite de contato ao ácido retinóico, após peeling combinado com solução de Jessner seguido de ácido retinóico 5%.

**Palavras-Chave:** Abrasão química; Envelhecimento da pele; Receptores do ácido retinóico

## ABSTRACT

*One of the resources available aimed at improving skin quality are chemical peels, that can include the use of several active substances. Superficial peels reach the epidermis only and usually cause a slight desquamation for cell renewal, however they are not free of complications. The authors present a report of a patient who had contact dermatitis linked to retinoic acid, after undergoing a combined peeling procedure with Jessner's solution followed by 5% retinoic acid.*

**Keywords:** Chemexfoliation; Receptors, retinoic acid; Skin aging

## INTRODUÇÃO

Um dos recursos para melhorar a qualidade da pele são os peelings químicos, utilizando substâncias ativas tais como os ácidos glicólico, retinóico e tricloroacético, entre outros, que proporcionam esfoliação cutânea e posterior renovação celular.<sup>1,2</sup> Dependendo da concentração e do valor do pH em que são empregados nas formulações, os peelings serão superficiais, médios ou profundos.<sup>3</sup> Os peelings superficiais são realizados com relativa segurança nos consultórios, atingem apenas a epiderme e a descamação subsequente costuma ser fina e clara, não alterando a rotina diária do paciente,<sup>4</sup> porém não são isentos de complicações. Relatamos uma rara e grave complicação de peeling superficial combinado com solução de Jessner (SJ) e ácido retinóico (AR), em paciente que apresentou dermatite de contato ao AR.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 27 anos, natural de São José do Rio Preto - SP, procedente de São Paulo - SP, médica, residente em dermatologia, sem comorbidades, realizou peeling combinado com SJ e AR 5% para tratamento de fotoenvelhecimento leve.

O procedimento foi realizado sem intercorrências, caracterizou-se pela aplicação, na face da paciente, de duas camadas de SJ e uma camada homogênea de AR 5%, removidos após 5 horas com água e sabonete.

## Relato de Caso

### Autores:

Larissa Magoga Biselli<sup>1</sup>  
Vanessa Soares do Nascimento<sup>1</sup>  
Raquel de Melo Carvalho<sup>1</sup>  
Rafaela Magoga Cubo<sup>2</sup>  
Maria Cristina Jacomette Maldonado<sup>1</sup>  
Domingos Jordão Neto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de dermatologia, Complexo Hospitalar Heliópolis - São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Centro Universitário Lusíada - Santos (SP), Brasil

### Correspondência:

Larissa Magoga Biselli  
Clínica de Dermatologia - Prédio dos ambulatórios  
Rua Cônego Xavier, 276  
04231-030, Heliópolis, São Paulo - SP, Brasil  
**Email:** mdi\_larissa@hotmail.com

**Data de recebimento:** 30/08/2016

**Data de aprovação:** 14/12/2017

Trabalho realizado no complexo Hospitalar de Heliópolis - São Paulo (SP), Brasil

**Suporte financeiro:** Nenhum.

**Conflito de interesse:** Nenhum.





Doze horas após a retirada dos ácidos, a paciente evoluiu com importante eritema e vesículas de conteúdo seroso, na face, além de intenso edema, principalmente na região palpebral (Figura 1).

Após o diagnóstico de dermatite de contato, introduziu-se cefalexina 2g ao dia para profilaxia de infecções bacterianas, prednisona 0,5mg/Kg, loratadina 10mg ao dia, aceponato de metilprednisolona tópico e água thermal.

Em 48 horas, houve melhora do edema e eritema (Figura 2) e, somente após 14 dias, houve resolução completa do quadro, sem sequelas (cicatrizes ou discromias).

Dois meses após remissão do quadro, foi realizado teste de contato com AR 0,05%, no antebraço direito da paciente observando-se o aparecimento de pápulas eritematosas pruriginosas após 12h da retirada do produto, com piora do eczema após 24h. Também foi realizado teste com a SJ e com o veículo do AR (creme não iônico), ambos sem alterações, confirmando-se o diagnóstico de dermatite de contato alérgica ao ácido retinóico.

## DISCUSSÃO

A descamação terapêutica e controlada provocada pelos peelings químicos é um poderoso instrumento para tratar diversas doenças e transtornos estéticos. Entre suas principais indicações estão o tratamento de manchas, cicatrizes e rugas finas, podendo ser realizados na face e também em áreas corporais.<sup>5</sup>

O peeling de AR é utilizado em concentrações que variam de 5 a 12%. É indicado nos casos de fotoenvelhecimento leve a moderado, melasma, acne, cicatrizes superficiais e hiperpigmentação pós-inflamatória.<sup>5</sup> As complicações desse procedimento são raras, sendo citadas erupção acneiforme, telangiectasias e queratite superficial.<sup>6</sup>

A solução desenvolvida por Max Jessner é composta por ácido salicílico 14%, ácido láctico 14% e resorcina 14% em álcool 95° e é utilizada na realização de peeling para tratamento de acne comedoniana, hiperpigmentação pós-inflamatória, melasma e fotoenvelhecimento leve. A penetração depende do número de camadas e pode chegar a peelings médios. Quando utilizado em regiões corporais, para evitar risco de salicismo, deve ser feito em uma área a cada sessão. Provoca eritema importante, com áreas de *frosting*, e ardor moderado. As complicações estão relacionadas à toxicidade sistêmica da resorcina e do ácido salicílico, e se baseiam na quantidade absorvida dessas substâncias, que varia com a extensão da área tratada e o número de camadas aplicadas. A resorcina pode provocar dermatite de contato,<sup>7</sup> entretanto não foi a causa no caso relatado.

Nos peelings combinados associam-se diferentes substâncias químicas em um mesmo procedimento, buscando-se os melhores efeitos de cada uma, resultando em ação mais eficiente e sem aprofundamento desnecessário.<sup>7</sup>

As complicações do peeling combinado com SF e AR variam de acordo com a profundidade do procedimento, a habilidade do profissional que o utilizou e as características do próprio paciente.<sup>8</sup> As complicações mais comuns são alterações pigmentares (hiperpigmentação pós-inflamatória e hipopigmentação), infecções bacterianas (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*), virais (herpes simples) e fúngicas (*Cândida sp*), reações alérgicas, milia, erupções acneiformes, e eritema persistente, e devem ser tratadas de forma adequada e incisiva. O preparo prévio da pele, a escolha correta do agente e os cuidados pós-operatórios podem ajudar na prevenção dessas complicações.

Nesse caso, a paciente apresentou quadro de dermatite de contato alérgica ao AR, com eritema e edema intensos que



**FIGURA 1:** Intenso eritema e edema 12 horas após peeling de Jessner com ácido retinóico 5%



**FIGURA 2:** Melhora do eritema e edema após 48 horas

poderiam evoluir com graves complicações, como a celulite da face. O bom relacionamento médico-paciente foi essencial para a boa evolução do quadro.

Os peelings são contraindicados em casos de gestação, lactação, lesões herpéticas ativas, infecção bacteriana ou fúngica, dermatite facial, uso de medicamentos fotossensibilizantes, alergias aos componentes do peeling e expectativas irrealistas.<sup>9</sup>

## CONCLUSÃO

Os peelings constituem excelente arsenal terapêutico, porém não são isentos de complicações e, por isso, devem ser realizados por um profissional experiente com capacitação para identificar e tratar suas possíveis complicações.

Ressaltamos a importância de uma boa anamnese, documentação fotográfica antes da execução do peeling, preenchimento do termo de consentimento informado, além do esclarecimento ao paciente das possíveis complicações, incluindo as relacionadas às esfoliações superficiais. ●

## REFERÊNCIAS

- Oremovic L, Bolanca Z, Situm M. Chemical peelings -when and why? *Acta Clin Croat.* 2010;49(4):545-8.
- Khunger N. Standard guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(Supl.):S5-12.
- Rivitti EA, Sampaio SA. *Dermatologia: terapêutica tópica.* 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2000: 1015, 1102-04.
- Handog EB, Datuin MSL, Singzon I. Chemical Peels for Acne and Acne Scars in Asians: Evidence Based Review. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012;5(4):239-46.
- Faghihi G, Shalingohar A, Siadat AH. Comparison between 1% tretinoin peeling versus 70% glycolic acid peeling in the treatment of female patients with melasma. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(12):1439-42.
- Gold MH, Hu JY, Biron JA, Yatskayer M, Dahl A, Oresajo C. Tolerability and Efficacy of Retinoic Acid Given after Full-face Peel Treatment of Photodamaged Skin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(10):40-8.
- Yokomizo VMF, Benemond TMH, Chisaki C, Benemond PH. Chemical peels: review and practical applications. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013;5(1):58-68.
- Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Dreno B, Cosmetic Dermatology European Expert Group. Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):281-92.
- Berson DS, Cohen JL, Rendon MI, Roberts WE, Starker I, Wang B. Clinical role and application of superficial chemical peels in today's practice. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(9):803-11.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Larissa Magoga Biselli** |  ORCID 0000-0003-1043-9896  
Revisão crítica da literatura Elaboração e redação do manuscrito

**Vanessa Soares do Nascimento** |  ORCID 0000-0002-4738-9864  
Elaboração e redação do manuscrito

**Raquel de Melo Carvalho** |  ORCID 0000-0002-3991-4569  
Elaboração e redação do manuscrito

**Rafaela Magoga Cubo** |  ORCID 0000-0002-9248-3040  
Elaboração e redação do manuscrito

**Maria Cristina Jacomette Maldonado** |  ORCID 0000-0002-5806-9508  
Revisão crítica do manuscrito

**Domingos Jordão Neto** |  ORCID 0000-0001-7752-6789  
Aprovação da versão final do manuscrito

## Relato de Caso

### Autores:

Carlos Roberto Antonio<sup>1</sup>  
Lívia Arroyo Trídico<sup>1</sup>  
João Roberto Antonio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

### Correspondência:

Rua Silva Jardim, 3114, centro  
São José do Rio Preto - SP, Brasil.  
E-mail: latridico@terra.com.br

Data de recebimento: 02/08/2016

Data de aprovação: 26/02/2017

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



# Tratamento de rosácea com toxina botulínica

*Treatment of rosacea with botulinum toxin*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031877>

## RESUMO

Rosácea é uma doença crônica comum da pele que apresenta diversas manifestações clínicas sendo que o eritema e a inflamação são características predominantes. Sua presença está associada a um impacto psicossocial na vida dos pacientes. Embora existam várias opções de tratamentos tópicos e sistêmicos, sabe-se que eles tratam a inflamação e que o eritema é persistente na maioria das vezes. Recentemente surgiram algumas publicações relatando o tratamento de rosácea com toxina botulínica associando-o a bons resultados. Assim, buscamos avaliar a ação da toxina botulínica no tratamento da rosácea persistente e refratária a diversos tratamentos clínicos.

**Palavras-Chave:** Rosácea; Terapêutica; Toxinas botulínicas

## ABSTRACT

*Rosacea is a common chronic skin disease that has several clinical manifestations, with erythema and inflammation being predominant characteristics. Its presence is associated with psychosocial impact on patients' lives. Although there are several options for topical and systemic treatments, it is known that only the inflammation is treated and that the erythema persists in most cases. More recently, there have been some publications describing the treatment of rosacea with botulinum toxin associated with good results. In this manner, the authors sought to evaluate the action of botulinum toxin in the treatment of rosacea that is persistent and refractory to various clinical treatments.*

**Keywords:** Rosacea; Botulinum Toxins; Therapeutics

## INTRODUÇÃO

Rosácea é uma doença crônica comum da pele que apresenta diversas manifestações clínicas, sendo classificada em quatro subtipos de acordo com suas características. São eles: rosácea eritemato-telangiectásica que é caracterizada por flushing e eritema centro facial persistente; rosácea pápulo-pustular caracterizada por eritema persistente acompanhado de pápulas e pústulas transitórias com distribuição centro facial; rosácea fimatosa caracterizada por espessamento da pele com contornos irregulares envolvendo orelhas, bochecha, queixo (gnatofima), fronte e nariz (rinofima); e rosácea ocular caracterizada por sintomas de queimação, secura, prurido e vermelhidão nos olhos, além de sensibilidade ocular à luz.<sup>1</sup>

A prevalência da rosácea na população varia de 1% a 22% de acordo com os diferentes estudos e populações. O subtipo mais comum é a rosácea eritemato-telangectásica, seguido da rosácea pápulo-pustular, as quais predominam em mulheres, enquanto que a rosácea fimatosa predomina em homens e a rosácea ocular se manifesta igualmente em homens e mulheres.<sup>1,2,3</sup> Embora não se saiba se os subtipos da rosácea ocorrem de forma progressiva ou se são apenas variantes distintos, a maioria dos pacientes relata que os sintomas começam com o *flushing* transitório que evoluiu para eritema persistente.<sup>4</sup>

Dessa forma, o eritema facial é a característica mais comum e inicial em todos os tipos da doença, sendo, inclusive, descrito como característica fundamental para estabelecer o seu diagnóstico.<sup>4,5</sup> O eritema é de natureza difusa e predomina mesmo com a resolução de lesões inflamatórias. Embora os mecanismos patofisiológicos do eritema persistente sejam desconhecidos, sabe-se que ele não responde a tratamentos sistêmicos e tópicos tais como antibióticos e ácido azelaico, mantendo-se ativo apesar da resolução das lesões inflamatórias, o que sugere que não está associado apenas à resposta inflamatória, mas que apresenta um mecanismo de ação que age diretamente nos vasos estimulando vasodilatação através de mediadores como VEGF, LL-37 e MMPs.<sup>4,6</sup>

Dayan e colaboradores, 2012, observaram que os pacientes tratados com toxina botulínica na região da glabella e fronte apresentavam não apenas redução das rugas, mas também melhora na qualidade da pele, superfície mais homogênea e redução do eritema associado às lesões acneicas da área tratada. Sendo assim, realizaram aplicação intradérmica de toxina botulínica em alguns pacientes com diagnóstico de rosácea, e o resultado foi o mesmo.<sup>7</sup>

Diante desse resultado, e devido a poucas publicações sobre o assunto, iremos relatar o caso de uma paciente diagnosticada com rosácea pápulo-pustular, portadora de eritema persistente e refratariedade a diversos tratamentos clínicos, e que foi tratada com aplicação de toxina botulínica intradérmica evoluindo com melhora significativa do quadro.

## RELATO DO CASO

Paciente feminina, 35 anos, em acompanhamento clínico devido ao diagnóstico de rosácea pápulo-pustular na região frontal, nariz, malar e mento com algumas áreas evoluindo para fima devido à inflamação crônica local com pouca resposta a tratamentos tópicos e sistêmicos (Figuras 1 A).

Dessa forma, optamos por avaliar a resposta terapêutica à toxina botulínica. Foi diluído 1 frasco de 100 U de OnabotulinumtoxinA em 8ml de Soro Fisiológico, aplicando-se injeções intradérmicas de 0,05ml da solução nas regiões afetadas em múltiplos pontos com distância de 0,5 cm entre eles (Figuras 1 B) nas seguintes regiões: fronte, nariz, malar e mento, totalizando cerca de 10 injeções por área. Com essa diluição, foi possível obter 1,25 U por 0,1 ml. Aplicando-se 0,05ml a cada injeção, o total correspondeu de 5 a 7,5 U por área.

Quatorze dias após o procedimento a paciente retornou com melhora importante do quadro, redução do eritema centro

facial, das pápulas e das pústulas (Figura 2). Foi realizada mais uma aplicação, e a avaliação após 10 dias evidenciou melhora ainda maior do eritema centro facial com resolução das lesões pápulo-pustulosas (Figura 3). Dois meses após a primeira aplicação, a paciente manteve os mesmos resultados, apresentando resolução quase total do eritema (Figura 4) e relatando estar muito satisfeita com o tratamento.

## DISCUSSÃO

O uso de toxina botulínica no tratamento da rosácea se mostrou opção terapêutica eficaz no eritema facial, característica comum nos quadros de rosácea de difícil tratamento. Além disso, foi possível observar melhora das lesões inflamatórias, tais como pápulas e pústulas. Dessa forma, acredita-se que a ação da toxina

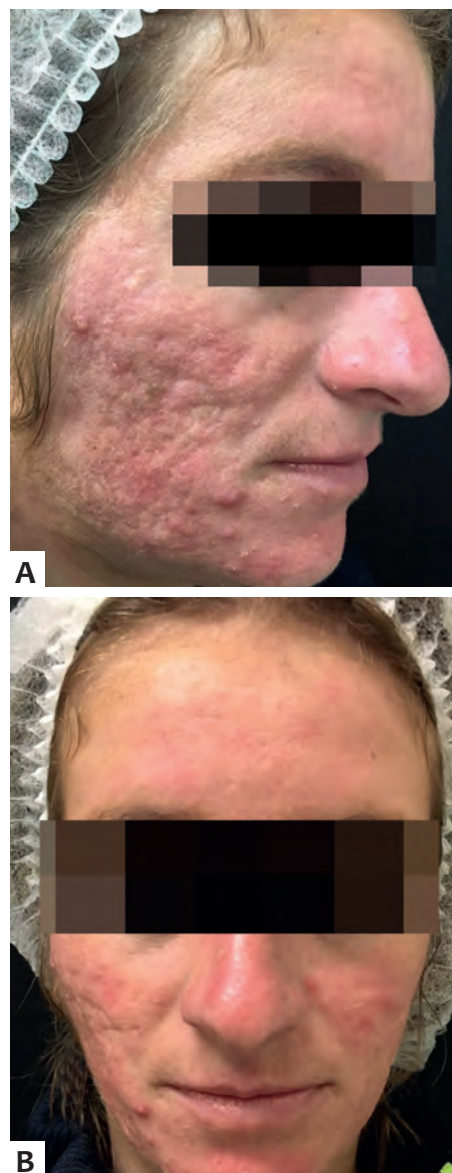


FIGURA 1: A e B - Antes da aplicação





**FIGURA 2:** Áreas de aplicação



**FIGURA 4:** 02 meses após a primeira aplicação



**FIGURA 3:** 14 dias após a primeira aplicação

aplicada na derme, se dê tanto na inflamação como no fenômeno vascular presentes na rosácea.

Sendo assim, o mecanismo de ação da toxina botulínica responsável pela redução dos sintomas da rosácea é lógico, porém não explicado claramente. Talvez seja por inibição da liberação de neuropeptídeos associados à vasodilatação e inflamação, tais

como VIP (peptídeo intestinal vasoativo) e acetilcolina, ou ainda por mecanismos não identificados em que a toxina impeça a liberação de diversos neuropeptídeos envolvidos na atividade sebácea, homeostase vascular e inflamação.<sup>7</sup>

Em recente trabalho, publicado por Park e colaboradores em 2015, também foi descrito o sucesso de dois casos de pacientes com rosácea que apresentavam flushing e eritema facial persistente, refratários a outras opções terapêuticas. Os autores concluíram que as injeções intradérmicas de toxina botulínica podem ser opção eficaz para casos de difícil tratamento.<sup>8</sup> Bloom e colaboradores, em 2015, aplicaram toxina botulínica em pacientes com eritema persistente no dorso, ponta e asa nasal e também observaram a capacidade da toxina botulínica em garantir eficácia e segurança ao tratar o eritema da rosácea.<sup>9</sup>

## CONCLUSÃO

Diante de um caso de rosácea com pouca resposta à terapia convencional, levando-se em consideração o impacto emocional que o quadro traz na vida dos pacientes acometidos, buscar uma opção terapêutica eficaz é de fundamental importância.

Dessa forma, podemos concluir que a toxina botulínica tem se mostrado nova opção terapêutica para o tratamento de rosácea que trouxe satisfação e melhora na qualidade de vida da paciente do caso relatado. Os resultados demonstram que as aplicações intradérmicas são eficazes tanto na redução do eritema da rosácea como na diminuição das lesões inflamatórias. ●

## REFERÊNCIAS

1. Weinkle AP, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;7(8):159-77.
2. Tüzün Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakuş O, Engin B. Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):35-46.
3. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Supl 1):S36-S41.
4. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial Erythema of Rosacea - Aetiology, Different Pathophysiologies and Treatment Options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579-86.
5. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical  $\alpha$ -adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6 Supl 1):S44-56.
6. Del Rosso JQ. Advances in understanding and managing rosacea: part 1: connecting the dots between pathophysiological mechanisms and common clinical features of rosacea with emphasis on vascular changes and facial erythema. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(3):16-25.
7. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(12):e76-9.
8. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology*. 2015;230(4):299-301.
9. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;41(Supl 1):S9-16

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Carlos Roberto Antonio** |  ORCID 0000-0001-9243-8293

Idealizador da técnica utilizada, responsável pela realização do tratamento na paciente e revisão do texto final do artigo.

**Livia Arroyo Trídico** |  ORCID 0000-0002-7743-4195

Revisão de literatura, Redação do artigo e acompanhamento da paciente.

**João Roberto Antonio** |  ORCID 0000-0002-0268-5934

Revisão do texto final do artigo.

## Relato de Caso

### Autores:

Nurimar Conceição Fernandes<sup>1</sup>  
 Taissa Cañedo Magalhães<sup>1</sup>  
 Danielle Carvalho Quintella<sup>2</sup>  
 Tullia Cuzzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

### Correspondência para:

Nurimar C. Fernandes  
 Rua Alexandre de Gusmão, nº 28/201  
 Tijuca  
 200520-120, Rio de Janeiro - RJ, Brasil  
 E-mail: nurimarfernandes@terra.com.br

Data de recebimento: 30/05/2016

Data de aprovação: 26/02/2017

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum  
 Conflito de interesse: Nenhum



# Foliculite supurativa crônica de couro cabeludo: desafio terapêutico

*Chronic suppurative folliculitis of the scalp: a therapeutic challenge*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031831>

## RESUMO

A foliculite de couro cabeludo é condição comum na prática dermatológica e um desafio diagnóstico e terapêutico. Relata-se caso de foliculite supurativa crônica em homem de 53 anos evoluindo há 18 anos. O controle da infecção crônica estafilocócica com sulfametoxazol-trimetoprim (8-10mg/kg/dia/VO de TMP) por sete meses, *shaving* progressivo das lesões queloidianas (cinco sessões), aplicação de ácido tricloroacético a 90% nas áreas cruentas até reepitelização (sete meses) lograram êxito.

**Palavras-chave:** Ácido tricloroacético; Foliculite; *Staphylococcus aureus*

## ABSTRACT

*Scalp folliculitis is a common condition in dermatological practice and a diagnostic and therapeutic challenge. The authors describe a case of chronic suppurative folliculitis in a 53-year-old man who had bore the condition for 18 years. The control of chronic staphylococcal infection with sulfamethoxazole-trimethoprim for 7 months, with progressive shaving of keloid lesions (5 sessions) and application of 90% trichloroacetic acid on wounds up until re-epithelialization (7 months), were successful in treating the disease.*

**Keywords:** *Folliculitis; Staphylococcus aureus; Trichloroacetic acid*

## INTRODUÇÃO

A foliculite decalvante é alopecia inflamatória caracterizada por induração de couro cabeludo com pústulas, erosões, crostas e escamas. Embora o *Staphylococcus aureus* seja isolado dessas pústulas, é interrogado se o processo é primário ou secundário. Histologicamente se observa abscesso centrado no infundíbulo folicular acometido, seguido de infiltrado inflamatório perifolicular predominantemente linfocitário com plasmócitos, neutrófilos, eosinófilos e células gigantes, destruição folicular e fibrose dérmica difusa, com possibilidade de hiperqueratose e oclusão (plug) folicular. Antibióticos, corticoides tópicos/sistêmicos e retinoides sistêmicos podem ser benéficos. A foliculite dissecante do couro cabeludo começa com nódulos inflamatórios na região occipital que progridem para alopecia cicatricial. Histologicamente há hiperqueratose com obstrução e dilatação do folículo, infiltrado inflamatório constituído por neutrófilos, linfócitos e histiócitos, destruição das estruturas anexais, tecido de granulação, reação gigantocitária tipo corpo estranho, formação de fistulas e fibrose extensa. Incisões cirúrgicas/drenagem, excisão/enxertia, epilação por Rx são empregadas nos casos refratários. A foliculite queloidiana da nuca, mais comum em negros, evolui com pápulas, pústulas, queloides e placas cicatri-

ciais principalmente na região occipital. A histopatologia revela processo inflamatório crônico com numerosos plasmócitos relacionado à estrutura folicular, destruição folicular, microabscessos e reação gigantocitária tipo corpo estranho ao redor de hastes avulsas, fistulas e fibrose dérmica intensa com fibras queloidianas. Antibióticos e infiltrações intralesionais com triamcinolona estão indicados.<sup>1-4</sup>

Objetiva-se destacar a dificuldade terapêutica das foliculites supurativas crônicas e o resultado excelente obtido com o *shaving* progressivo associado ao controle da infecção com sulfametoxazol-trimetoprim.<sup>5</sup>

## RELATO DO CASO

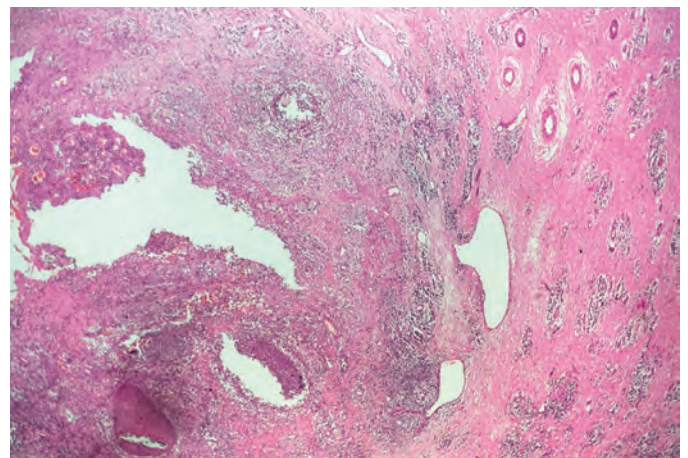
Paciente do sexo masculino, 53 anos, pardo, cozinheiro, natural do estado do Rio de Janeiro, veio ao Serviço de Dermatologia - HUCFF em janeiro de 2014, relatando doença em couro cabeludo evoluindo há 18 anos e que se iniciou com pústulas na região cervical, progredindo para as regiões temporais e culminando com cicatrizes queloidianas em todo o couro cabeludo. Ao exame, apresentava pus fétido drenando na região occipital principalmente em decúbito dorsal; alopecia cicatricial permeada por pequenos tufos de cabelos na região occipital (Figura 1: A, B e C). Com a impressão de foliculite supurativa crônica de couro cabeludo foi internado (45 dias) e submetido à seguinte rotina de investigação: hemograma, bioquímica, urina tipo I e exame parasitológico de fezes sem alterações; biópsia profunda em couro cabeludo para exames histopatológico, microbiológico (isolado *Staphylococcus aureus*) e micológico (negativo).

O exame histopatológico revelou processo inflamatório agudo e crônico dérmico associado a lesão folicular (hastes foliculares avulsas eventualmente envolvidas por reação gigantocitária tipo corpo estranho) e fibrose dérmica (Figura 2); para controle da infecção crônica, foi indicado sulfametoxazol-trimetoprim (8-10mg/kg/dia/VO de TMP) em duas doses durante 60 dias e, a seguir, metade da dose. A escolha do SMZ-TMP (após dosagem da G6PD negativa) se baseou na boa tolerância à droga nessas doses e por tempo prolongado em pacientes com paracoccidiodomicose, bem como em sua ação reconhecida frente aos estafilococos da comunidade, embora o antibiograma apontasse vários antibióticos; prednisona - 40mg/dia/VO durante 14 dias com a finalidade de redução da inflamação na área, facilitando a abordagem cirúrgica conforme nossa experiência na hidradenite supurativa;<sup>5</sup>

Posteriormente as glicemias se mantiveram elevadas, sendo tratado com insulina regular e metformina (850mg/VO após as três refeições). Desenvolveu anemia multifatorial (em associação à doença crônica), megaloblástica e ferropriva, sendo tratado com sulfato ferroso (109mg [2 drágeas] 3x ao dia e ácido fólico (5mg/dia/VO). Permaneceu internado e submetido à exérese de massa queloidiana (semanal, no total de cinco procedimentos) (Figura 3). Os curativos consistiram em limpeza com clorexidina degermante pela manhã, aplicação de ácido tricloroacético (ATA) a 90% diariamente<sup>6</sup> e sulfadiazina de prata a 1% à noite. Trinta minutos antes da aplicação do ATA (muito dolorosa),



**FIGURAS 1: A E B:** Massas queloidianas extensas e deformantes, entremeadas por tufos de pelos, abrangendo regiões occipital e parietotemporais



**FIGURA 2:** Fragmentos de epitélio folicular circundados por células inflamatórias, adjacentes a espaço claro, que sugere fistula; notam-se ainda microabscessos, haste folicular avulsa circundada por leucócitos e fibrose dérmica (Hematoxilina & eosina, 100x)



1g de dipirona mais um comprimido de codeína paracetamol (30/500), além de analgesia regular com os mesmos medicamentos. Após alta, aplicações semanais de TCA a 90%;<sup>6</sup> SMZ-TMP até reepitelização completa (sete meses) (Figura 4). Alta ambulatorial após seguimento de um ano. Destacam-se a dor intensa no pós-operatório, um episódio de sangramento moderado e um episódio de sangramento abundante, resolvidos com curativo compressivo.

**DISCUSSÃO**

A foliculite de couro cabeludo é condição comum na prática dermatológica e um desafio diagnóstico/terapêutico por falta de diretrizes exatas. No caso em discussão, pensamos em superposição das foliculites dissecante/queloidiana pelos dados da anamnese, aspectos clínicos e histopatológicos. Em recente estudo retrospectivo de 23 casos de foliculite decalvante, os autores apontam que não há tratamentos *standard*, preconizam vários antibióticos em seqüência, injeções intralesionais de triamcino-

lona, com remissão em metade dos casos e baixa recorrência/recaída; mas admitem que são necessários anos para descontinuar os antibióticos em alguns pacientes, bem como, há casos recalcitrantes.<sup>1-3</sup> Outros autores<sup>4</sup> consideram que a isotretinoína oral foi a melhor opção no estudo de 28 pacientes,<sup>4</sup> levando à remissão estável até dois anos após interrupção do tratamento. No caso em apreço, a droga se mostrou totalmente ineficaz.

As entidades denominadas foliculite decalvante, foliculite queloidiana da nuca e celulite dissecante do couro cabeludo são consideradas foliculites profundas cicatriciais e apresentam quadro histopatológico semelhante, caracterizado por processo inflamatório agudo e crônico relacionado às estruturas foliculares e fibrose, com variações muitas vezes sutis na intensidade das alterações. Microscopicamente notam-se infiltrado inflamatório misto com plasmócitos, eventual formação de microabscessos e fístulas, ruptura folicular, liberação de seu conteúdo (material córneo e haste folicular), reação gigantocitária tipo corpo estranho, eliminação transepidérmica dos debris celulares e fibrose, às vezes com fibras queloidianas.



**FIGURA 3: A e B:** Abordagem cirúrgica em cinco tempos com *shaving* por eletrocirurgia de massas queloidianas



**FIGURAS 4: A e B** Completa cicatrização do couro cabeludo

Relata-se caso de foliculite decalvante com 20 anos de evolução (abscesso folicular *plus* alopecia cicatricial) com cabelos de aspecto em tufos. Não houve resposta ao esquema empregado: corticoides tópico e sistêmico, isotretinoína oral e sistêmica. Paciente, então, decidiu raspar a cabeça notando interrupção na formação de pústulas.<sup>7</sup> Os autores postulam que alguma modificação ocorreu no couro cabeludo com essa medida, influenciando a inflamação: mais ventilação e redução da colonização microbiana.<sup>7</sup> Para os queloides são preconizadas: excisões cirúrgicas com fechamento primário em um ou múltiplos estágios e excisão com cicatrização por segunda intenção.<sup>8-10</sup>


## CONCLUSÃO

No caso descrito, a interrupção da possível interação entre a bactéria (*Staphylococcus aureus*) e o hospedeiro com o esquema prolongado SMZ-TMP permitiu a ressecção das massas queloidianas com resultados satisfatórios. ●

## REFERÊNCIAS

1. Rigopoulos D, Stamatios G, Ioannides D. Primary scarring alopecias. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:76-86.
2. Lugović-Mihić L, Barisić F, Bulat V, Buljan M, Situm M, Bradić L, et al. Differential diagnosis of the scalp hair folliculitis. *Acta Clin Croat*. 2011;50(3):395-402.
3. Brunagan MJ, Banka N, Shapiro J. Retrospective review of folliculites decalvans in 23 patients with course and treatment analysis of long-standing cases. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(1):45-9.
4. Tietze JK, Heppt MV, von Preu A, Wolf U, Ruzicka T, Wolff H, et al. Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1816-21.
5. Fernandes NC, Franco CPA, Lima CMO. Hidradenitis suppurativa: retrospective study of 20 cases. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):480-1.
6. Gouveia BM, Cañedo T, Fernandes NC. Aplicação de ácido tricloroacético no tratamento da úlcra crônica. *Rev SPDV*. 2014;72(2):277-81.
7. Walker SL, Smith HR, Lun K, Griffiths WA. Improvement of folliculitis decalvans following shaving of the scalp. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1245-6.
8. Tchernev G. Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: systemic antibiotics (metronidazole plus clindamycin) dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. *Indian J Dermatol*. 2011;56(3):318-20.
9. Gloster H Jr. The surgical management of extensive cases of acne keloidalis nuchae. *Arch Dermatol*. 2000;136(11):1376-9.
10. Califano J, Miller S, Frodel J. Treatment of occipital acne keloidalis by excision followed by secondary intention healing. *Arch Facial Plast Surg*. 1999;1(4):308-11.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Nurimar Conceição Fernandes** |  ORCID 0000-0002-1819-5630

Concepção, planejamento, elaboração e redação; obtenção, análise dos dados; participação intelectual na conduta terapêutica do caso; revisão crítica da literatura e do texto; aprovação da versão final do artigo

**Taissa Cañedo Magalhães** |  ORCID 0000-0003-2125-9436

Indicação e execução do procedimento cirúrgico; participação intelectual na terapêutica do caso; documentação fotográfica

**Danielle Carvalho Quintella** |  ORCID 0000-0001-9013-9417

Discussão e emissão dos laudos histopatológicos

**Tullia Cuzzi** |  ORCID 0000-0002-3331-5290

Discussão e emissão dos laudos histopatológicos

## Relato de Caso

### Autores:

Ana Luisa de Rezende Almeida<sup>1</sup>  
 Isis Muniz de Alencar Sampaio<sup>1</sup>  
 Ludmilla Cardoso Gomes<sup>1</sup>  
 Luisa Preisler<sup>1</sup>  
 Sílvia Regina Martins<sup>1</sup>  
 Ed Wilson Tsuneo Rossoe<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos (CHPBG) - Guarulhos (SP), Brasil

<sup>2</sup> Serviço de Cirurgia Oncológica, Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos (CHPBG) - Guarulhos (SP), Brasil.

### Correspondência:

Ana Luisa de Rezende Almeida  
 Alameda Joaquim Eugênio de Lima, 286.  
 CEP: 01403-000 São Paulo - SP, Brasil  
 E-mail: anarezendealmeida@gmail.com

Data de recebimento: 13/08/2017

Data de aprovação: 21/08/2018

Trabalho realizado no Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Guarulhos (SP), Brasil

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum



# Síndrome de Favre-Racouchot: ótima resposta ao tratamento cirúrgico

*Favre-Racouchot syndrome: optimal response to surgical treatment*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201810311069>

## RESUMO

A síndrome de Favre-Racouchot é caracterizada pela associação de cistos e comedões em pele cronicamente danificada pelo sol. Relatou-se caso de paciente do sexo masculino, 64 anos, com antecedentes de tabagismo e atividade laboral em lavoura; apresentava lesões nas regiões malar, zigomática e mandibular, bilateralmente, constituídas por cistos levemente eritematosos e comedões grandes em pele espessada e com sulcos profundos. Foi feito diagnóstico clínico de síndrome de Favre Racouchot e tratamento por meio de excisão cirúrgica. O objetivo deste trabalho é demonstrar uma exuberante apresentação da síndrome e seu tratamento por excisão cirúrgica.

**Palavras-Chave:** Dermatoses faciais; Envelhecimento da pele; Transtornos de fotossensibilidade

## ABSTRACT

*The association of cysts and comedones in chronically sun-damaged skin characterizes the Favre-Racouchot syndrome. The authors report a case of a 64 year-old male patient with a history of smoking and tillage work activity. The patient had lesions in the malar, zygomatic and mandibular regions bilaterally, constituted by slightly erythematous cysts and large comedones in thickened skin with deep grooves. The condition was diagnosed as Favre-Racouchot syndrome, and treated by means of surgical excision. The objective of the present study is to describe an exuberant presentation of the syndrome, and its treatment via surgical excision.*

**Keywords:** Facial dermatoses; Photosensitivity disorders; Skin aging

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Favre-Racouchot é caracterizada pela associação de cistos e comedões em pele cronicamente danificada pelo sol. Acredita-se que exista relação também com tabagismo e radioterapia.<sup>1,2</sup> Ocorre principalmente em homens caucasianos, embora já tenha sido relatada em negros e índios.<sup>3,4</sup>

O diagnóstico é clínico, e raramente o exame histopatológico é necessário.<sup>5</sup> Vários tratamentos já foram propostos, incluindo retinoides sistêmicos e tópicos, extração mecânica dos comedões, curetagem e cauterização, laser de CO<sub>2</sub> e excisão cirúrgica.<sup>1,2</sup> O caso relatado tem como objetivo demonstrar uma exuberante apresentação da síndrome e seu tratamento por excisão cirúrgica.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 64 anos, com antecedentes de tabagismo e atividade laboral em lavoura, apresentava le-

sões nas regiões malar, zigomática e mandibular em ambos os lados da face, constituídas por cistos levemente eritematosos e comedões grandes em pele espessada e com sulcos profundos (figura 1). Relatava eritema, dor e saída de secreção esporadicamente nas lesões císticas. Foi feito diagnóstico clínico de síndrome de Favre Racouchot. O tratamento realizado foi cirúrgico e consistiu na ressecção em elipse de grande parte das lesões (figura 2 A) seguida de sutura simples com náilon 5.0 (figura 2 B). No exame histológico foram evidenciados cistos epidérmicos e comedões múltiplos, alguns rotos, com inflamação crônica agudizada e reação gigantocelular de tipo “corpo estranho”, associada a elastose dérmica. O resultado do procedimento foi avaliado 45 dias após sua realização (figura 3).

## DISCUSSÃO

A síndrome foi descrita pela primeira vez por Thin em 1888 e reafirmada por Favre em 1932. Em 1951, Favre e Racouchot nomearam a doença e incluíram como características a elastose solar e os cistos.<sup>1,6</sup> A síndrome de Favre Racouchot tem prevalência estimada em 1,4% da população e incidência de 6% nos idosos maiores de 50 anos, ocorrendo principalmente em pessoas do sexo masculino com pele clara.<sup>1,7</sup> Sua patogênese é desconhecida; a exposição crônica à radiação ultravioleta, o tabagismo e a radioterapia vêm, entretanto, sendo identificados como importantes desencadeantes, por promover atrofia cutânea, hiperqueratose folicular e formação de comedões.<sup>1,5,8</sup> Aparentemente, a exposição solar exerce efeito agravante no desenvolvimento de cistos induzidos pelo tabagismo.<sup>9</sup>

A síndrome é caracterizada por comedões abertos e fechados, pápulas, nódulos e lesões císticas em associação com elastose solar acentuada da pele circundante, como visto no caso

relatado.<sup>5</sup> Sua localização mais frequente é a região periorbitária e temporal, podendo ter distribuição simétrica ou assimétrica, possivelmente pela exposição irregular à radiação.<sup>10-12</sup> Além disso, pode afetar as eminências malares, região cervical, áreas retroauriculares, lóbulos da orelha e antebraços.<sup>4</sup> Vale ressaltar que existem algumas condições relacionadas, como *cutis* romboidal da nuca, mixoma cutâneo, queratose actínica, carcinoma espinocelular, tricostase espinulosa, queratoacantoma e papiloma da pálpebra.<sup>4</sup>

O diagnóstico é clínico na maioria dos casos. Histologicamente, há elastose solar difusa, atrofia epidérmica, degeneração basofílica na derme superior e ausência ou diminuição do tamanho das glândulas sebáceas, que apresentam infundíbulo pilosebáceo repleto de queratina.<sup>1,8</sup> Os principais diagnósticos diferenciais incluem milio colóide, milia, siringoma e tricoepitelioma.<sup>13</sup>

As medidas para tentar barrar a progressão da doença incluem a utilização de protetores solares de amplo espectro, associada à interrupção do tabagismo. Não há consenso no tratamento da síndrome, permanecendo um desafio para o dermatologista.<sup>14</sup>

Por suas propriedades exfoliativas e de remodelação do colágeno, os retinóides tópicos (tretinoína e retinaldeído) e sistêmicos (isotretinoína oral) são citados como importantes tratamentos. Essa forma de terapia pode melhorar os comedões e facilitar sua extração.<sup>15</sup> Uma série de casos a partir do tratamento de três pacientes com tazaroteno 0,05% gel evidenciou boa resposta, e seu principal efeito colateral foi irritação da pele no início do uso.<sup>2</sup> Outro estudo com uso de isotretinoína oral diária (0,05-0,1mg/kg/dia) em conjunto com a tretinoína tópica também se mostrou eficaz.<sup>4</sup>

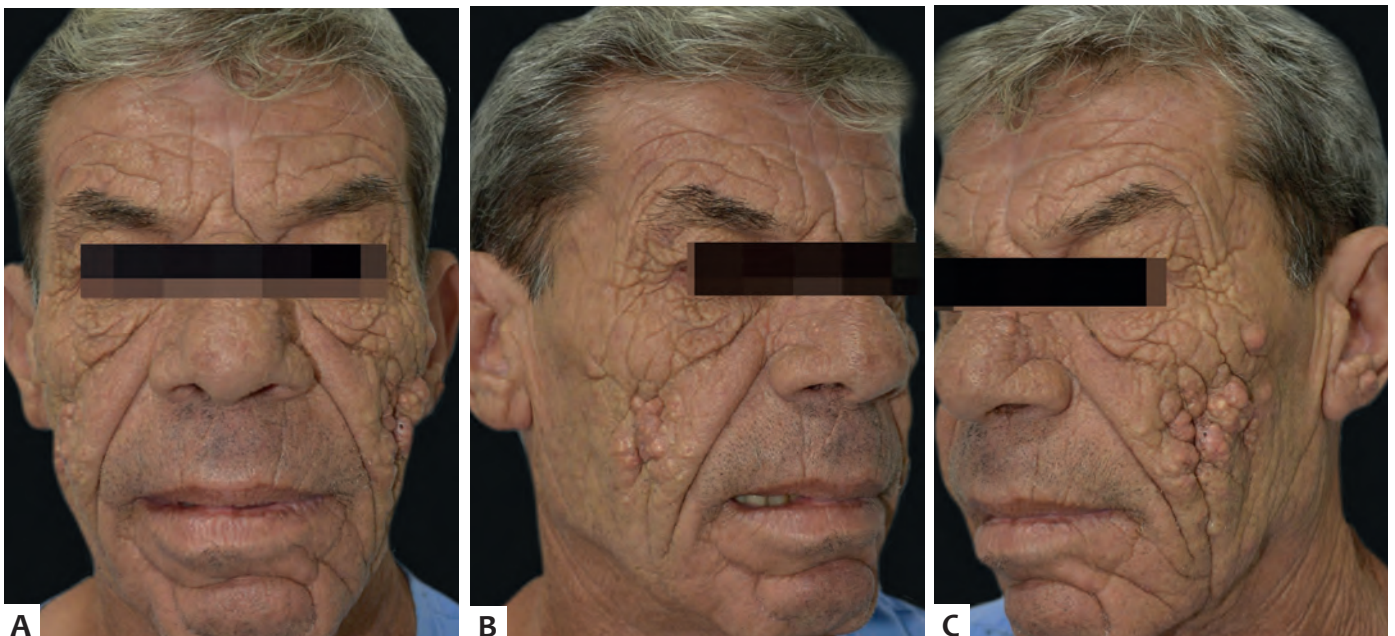
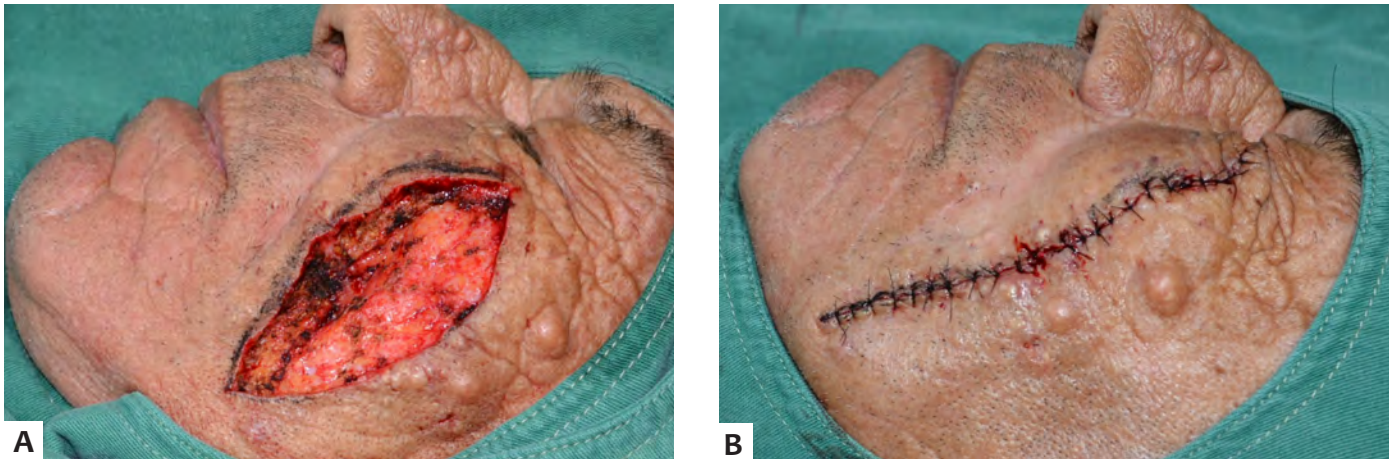


FIGURA 1: A - Lesões na face no pré-operatório; B - Lesões na hemiface direita no pré-operatório; C - Lesões na hemiface esquerda no pré-operatório





**FIGURA 2:** A - Ressecção em elipse das lesões em hemiface esquerda; B - Hemiface esquerda no pós-operatório imediato

Rai *et al.* descreveram terapia com sucesso a partir da utilização de laser de CO<sub>2</sub>, associada à expressão manual de comedões sob anestesia local infiltrativa. Nessa série de casos, os pacientes foram seguidos durante período que variou de oito meses a três anos; dois deles necessitaram de novo tratamento no período entre dois e três anos a partir do inicial, e a recaída foi observada em mais de um ano após o tratamento primário.<sup>1</sup> Outro estudo, incluindo 50 pacientes, realizou laser de CO<sub>2</sub> superpulsado seguido de extração de material cístico e comedônico usando pressão suave com um par de fórceps, sem anestésicos tópicos ou intralesionais, e evidenciou resultado cosmético satisfatório.<sup>16</sup>

As opções cirúrgicas incluem dermoabrasão, curetagem ou excisão cirúrgica dos comedões e cistos.<sup>2</sup> No caso relatado, optou-se pela excisão cirúrgica de parte das lesões devido à importante extensão do quadro, queixa de inflamação esporádica dos cistos e ao “excesso de pele”, com obtenção de excelente resultado e relevante satisfação do paciente. Existem, portanto, várias opções de tratamento com a finalidade de melhora estética e da qualidade de vida dos pacientes com síndrome de Favre Racouchot, e cabe ao dermatologista escolher a forma que mais se adeque a seu paciente. ●




**FIGURA 3:** A - Lesões na face no pós-operatório; B - Lesões na hemiface direita no pós-operatório; C - Lesões na hemiface esquerda no pós-operatório




## REFERÊNCIAS

- Rai S, Madan V, August PJ, Ferguson JE. Favre-Racouchot syndrome: a novel two-step treatment approach using the carbon dioxide laser. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):657-60.
- Rallis E, Karanikola E, Verros C. Successful treatment of Favre-Racouchot disease with 0.05% tazarotene gel. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):810-2.
- Kulkarni V. Favre-racouchot syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1991;57(5):244-5.
- Patterson WM, Fox MD, Schwartz RA. Favre-Racouchot disease. *Int J Dermatol* 2004;43(3):167-9.
- Sonthalia S, Arora R, Chhabra N, Khopkar U. Favre-Racouchot syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(Supl 2):S128-9.
- Favre M, Racouchot J. Nodular cutaneous elastoidosis with cysts and comedones. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1951;78(6):681-702.
- Schäfer T, Merkl J, Klemm E, Wichmann HE, Ring J. The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1490-6.
- Lin SH, Yang YC, Chen W, Wu WM. Facial epidermal inclusion cysts are associated with smoking in men: a hospital-based case-control study. *Dermatol Surg*. 2010;36(6):894-8.
- Mavilia L, Rossi R, Cannarozzo G, Massi D, Cappugi P, Campolmi P. Unilateral nodular elastosis with cysts and comedones (Favre-Racouchot syndrome): report of two cases treated with a new combined therapeutic approach. *Dermatology*. 2002;204(3):251.
- Moulin G, Thomas L, Vigneau M, Fiere A. Un cas unilatéral d'élastose avec kystes et comédons de Favre et Racouchot. *Ann Dermatol Venereol*. 1994;121:721-3.
- Stefanidou M, Ioannidou D, Tosca A. Unilateral nodular elastosis with cysts and comedones (Favre-Racouchot syndrome). *Dermatology*. 2001;202(3):270-1.
- Breit S, Flaig MJ, Wolff H, Plewig G. Favre-Racouchot-like disease after radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):117-9.
- Zhang R, Zhu W. Favre-Racouchot syndrome associated with eyelid papilloma: A case report. *J Biomed Res*. 2012;26(6):474-7.
- Helm F. Nodular cutaneous elastosis with cysts and comedones (Favre-Racouchot syndrome). Report of a case. *Arch Dermatol*. 1961;84:666-8.
- Mavilia L, Campolmi P, Santoro G, Lotti T. Combined treatment of Favre-Racouchot syndrome with a superpulsed carbon dioxide laser: report of 50 cases. *Dermatol Ther*. 2010;23(Supl 1):S4-6.
- Leeuwis-Fedorovich NE, Starink M, Van Der Wal AC. Multifocal squamous cell carcinoma arising in a Favre-Racouchot lesion - report of two cases and review of the literature. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9(4):103-6.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:


**Ana Luisa De Rezende Almeida** |  ORCID 0000-0002-2459-6852.  
Revisão bibliográfica e elaboração do artigo.

**Isis Muniz De Alencar Sampaio** |  ORCID 0000-0002-0005-9649  
Revisão bibliográfica e elaboração do artigo.

**Ludmilla Cardoso Gomes** |  ORCID 0000-0002-8165-5345.  
Fotografias e revisão crítica do manuscrito.

**Luisa Preisler** |  ORCID 0000-0002-1600-9953.  
Fotografias e revisão crítica do manuscrito.

**Silvia Regina Martins** |  ORCID 0000-0002-5588-0303.  
Revisão crítica final do manuscrito.

**Ed Wilson Tsuneo Rossoe** |  ORCID 0000-0003-2833-8532.  
Participação intelectual em conduta propedêutica do caso e aprovação da versão final do artigo.

## Relato de Caso

### Autores:

Débora Bergami Rosa Soares<sup>1</sup>  
 Fernanda Cabral<sup>1</sup>  
 Monisa Martins Nóbrega<sup>1</sup>  
 Daniel Lago Obadia<sup>1</sup>  
 Roberto Souto da Silva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação (HLA), Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

### Correspondência:

Débora Bergami Rosa Soares  
 Boulevard 28 de Setembro, 77  
 Vila Isabel  
 20551-030 Rio de Janeiro - RJ, Brasil  
 E-mail: deborabrosa@gmail.com

Data de recebimento: 09/08/2016

Data de aprovação: 14/08/2018

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



# Apresentação atípica e exuberante de nevo sebáceo de Jadassohn

*Atypical and exuberant presentation of sebaceous nevus of Jadassohn*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031886>

## RESUMO

O nevo sebáceo de Jadassohn é uma neoplasia benigna geralmente presente ao nascimento. Costuma apresentar-se como pequena placa amarelada e oval no couro cabeludo e face, sendo incomum o encontro de lesões de grandes dimensões. Diante disso, os autores relatam um caso de nevo sebáceo de Jadassohn de apresentação exuberante e atípica, localizado na região fronto-parieto-occipital de uma criança do sexo masculino, associado a alopecia.

**Palavras-Chave:** Glândulas sebáceas; Hamartoma; Nevo sebáceo de Jadassohn; Neoplasias cutâneas

## ABSTRACT

*The sebaceous nevus of Jadassohn is a benign neoplasia, usually present at birth. It usually arises as a small yellowish and oval plaque in the scalp and face, with large lesions being uncommon. The authors report a case of an atypical and exuberant sebaceous nevus of Jadassohn, located in the frontal-parietal-occipital region of a male child, associated with alopecia.*

**Keywords:** Hamartoma; Nevus, sebaceous of Jadassohn; Sebaceous glands; Skin neoplasms

## INTRODUÇÃO

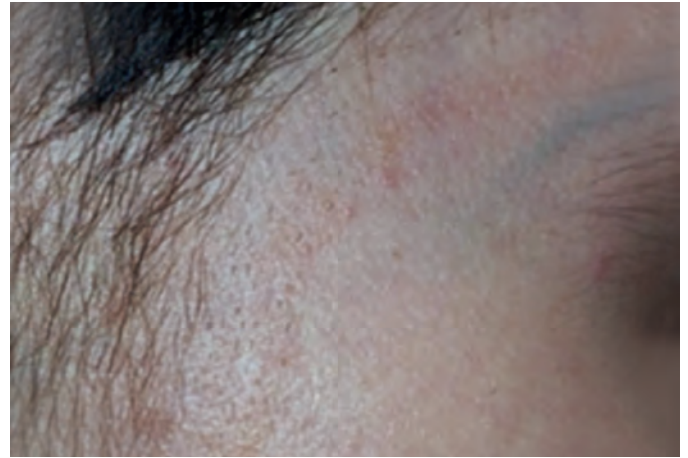
O nevo sebáceo, também conhecido como nevo orgânico, é um hamartoma congênito descrito em 1895 por Jadassohn, e denominado como nevo sebáceo de Jadassohn por Robinson em 1932.<sup>1</sup> Ocorre em cerca de 0,3% dos recém-nascidos, apresentando alterações proliferativas das glândulas sebáceas, sudoríparas e folículos pilosos. Geralmente se apresenta como lesão circunscrita, de tonalidade amarelo-alaranjada com pequenas dimensões, no couro cabeludo e face.<sup>1,2</sup> Há poucos relatos de casos demonstrando lesões múltiplas ou extensivas, sendo esta forma de apresentação incomum.<sup>2</sup> Diante disso, relata-se um caso de paciente portador de nevo sebáceo de Jadassohn com apresentação linear extensa no couro cabeludo.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, branco, 6 anos, apresentou-se à consulta com placa de alopecia no couro cabeludo desde o nascimento. Negava prurido, dor ou qualquer outro sintoma. Ao exame dermatológico apresentava extensa faixa de alopecia com fios finos e claros na região têmporo-parieto-occipital direita (Figuras 1 e 2); além de placa linear estreita de superfície finamente rugosa, amarelo-alaranjada, na região temporal (Figura 3). Foi realizada biópsia por *punch* e no histopatológico



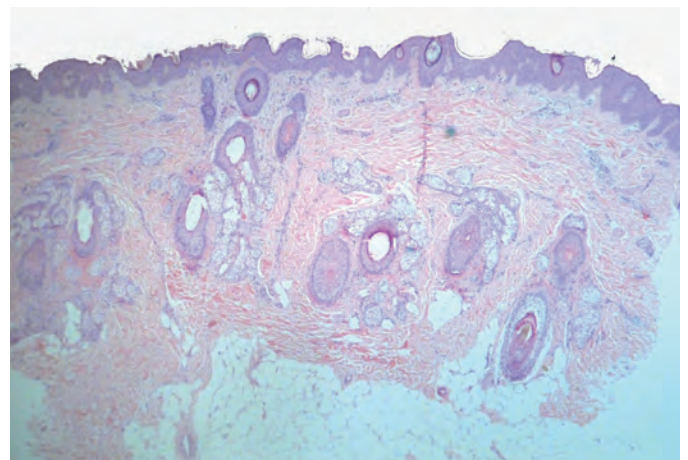
**FIGURA 1:** Região têmporo-parieto-occipital direita demonstrando extensa faixa de alopecia com fios finos e claros



**FIGURA 3:** Detalhe da região têmporal com placa linear fina, de superfície finamente rugosa, amarelo-alaranjada



**FIGURA 2:** extensão da faixa de alopecia em região parieto-occipital

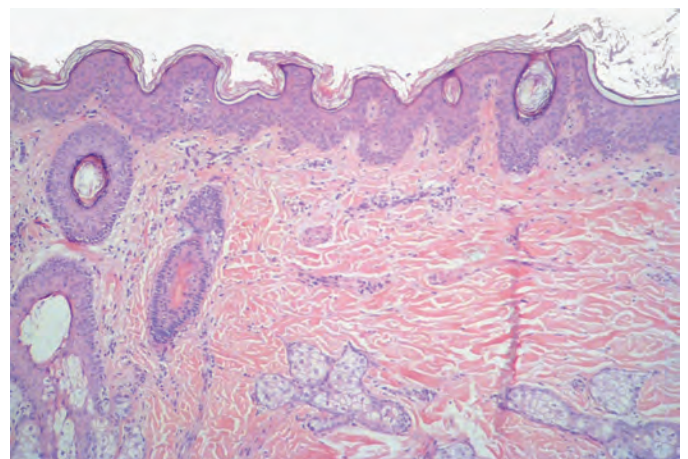


**FIGURA 4:** Histopatológico com aumento de 40x demonstrando hiperqueratose, acantose regular, papilomatose, diminuição da quantidade e tamanho dos folículos pilosos

observou-se hiperqueratose, acantose regular, papilomatose, diminuição do tamanho e quantidade de folículos pilosos e glândulas sebáceas (Figuras 4 e 5). Com o diagnóstico de nevo sebáceo, os pais foram orientados quanto a benignidade da lesão, e sobre o baixo risco de malignização relatado na literatura por alguns autores. Por motivos estéticos e preocupação com exclusão social da criança, os pais solicitaram encaminhamento para a clínica de Cirurgia Plástica, que indicou correção cirúrgica através do uso de expansores, sendo esta opção terapêutica, postergada para análise futura.

## DISCUSSÃO

A etiologia do nevo sebáceo ainda é desconhecida, porém estudos demonstram uma provável associação de comutações genéticas, especialmente relacionadas aos genes HRAS e KRAS.<sup>3</sup> A forma de apresentação inicial típica é redonda, oval ou linear, de tamanho pequeno, em placas amarelo-alaranjadas, na região cervical, cabeça e couro cabeludo, onde causa alopecia.<sup>3</sup> Embora a localização e morfologia das lesões do paciente pudessem chamar a atenção para este diagnóstico, as dimensões



**FIGURA 5:** Histopatológico com aumento de 100x evidenciando hiperqueratose, papilomatose, presença de folículo piloso rudimentar e glândulas sebáceas

da lesão são incomuns, sendo uma forma rara de apresentação nesta faixa etária. Na puberdade, sob influência hormonal, é comum haver crescimento da lesão, tornando-a mais evidente e com superfície mais verrucosa.<sup>3,4</sup> Os folículos pilosos são pequenos e rudimentares.<sup>4</sup> O diagnóstico geralmente é clínico, porém a biópsia pode ser necessária, principalmente nos quadros atípicos como o do paciente em relato. O histopatológico pode variar de acordo com o tempo da lesão. Nas lesões iniciais encontram-se glândulas sebáceas subdesenvolvidas e em menor número, bem como folículos pilosos imaturos, sendo este último achado muito importante para o diagnóstico.<sup>4</sup> Durante a puberdade, espera-se encontrar hiperplasia da epiderme e papilomatose, glândulas sebáceas dispostas superficialmente e abundantes, bem como glândulas apócrinas ectópicas.<sup>4,5</sup> As alterações histopatológicas encontradas no caso corroboram o diagnóstico em questão ao encontrar achados clássicos, como papilomatose, diminuição no tamanho e quantidade de glândulas sebáceas e folículos pilosos. Dependendo da localização, o nevo sebáceo pode trazer apenas conseqüências inestéticas, embora na vida adulta até 15% dos casos possam estar relacionados a neoplasias benignas e malignas, sendo esta a complicação mais comum. O tumor maligno mais associado é o carcinoma basocelular, com uma incidência abaixo de 2%.<sup>5</sup> Suspeita-se de uma possível transformação maligna nos casos de rápido crescimento, ulceração, alterações da superfície e sangramentos. No caso relatado, apesar da extensão da lesão, não se observou nenhum sinal indicativo de malignidade. As lesões benignas mais frequentemente associadas são o siringoadenoma papilífero e o tricoblastoma.<sup>5,6</sup> O tratamento preferencial das lesões clássicas é a excisão cirúrgica de espessura total, com margens de 2 a 3 mm. A cirurgia profilática em crianças é amplamente discutível, sendo defendido por

alguns autores o acompanhamento clínico e intervenção apenas em casos de modificações que sugiram malignidade.<sup>7</sup> A cirurgia pode ser justificada por razões estéticas, já que a localização facial e no couro cabeludo com alopecia pode causar um efeito significativo sobre a aparência física; ou mesmo para evitar a formação de tumores, porém sem consenso ainda na literatura.<sup>7,8</sup> Esta escolha irá depender da localização da lesão, idade da criança, risco cirúrgico, entre outros fatores, necessitando também de discussão cuidadosa. Quando as lesões são extensas, como no caso em relato, o uso de expansores e posterior cirurgia seria uma opção.<sup>9</sup> Ainda discute-se no caso apresentado qual a conduta a ser tomada, visto que há perspectiva de aumento da lesão na puberdade. Outras alternativas como retalhos por rotação, cirurgia de Mohs e ablação com dióxido de carbono são relatadas como terapias alternativas em lesões pequenas.<sup>10</sup> Deve-se estar atento, no entanto, que os tratamentos ablativos normalmente limitam-se a melhorar o aspecto superficial da lesão, sem tratar a alopecia comumente associada e sem excluir a necessidade de monitoramento quanto à malignidades a longo prazo.<sup>10</sup> No momento da escolha terapêutica, recomenda-se avaliar não apenas o risco de malignização, mas também os prejuízos estéticos, psicossociais e funcionais que uma lesão extensiva de nevo de Jadassohn possa proporcionar em sua evolução natural.<sup>10</sup> Atentamos para a ocorrência frequente do nevo sebáceo em crianças e adolescentes, bem como destacamos que seu diagnóstico deve ser lembrado mesmo em casos atípicos e extensos. Há poucos relatos na literatura de manifestações exuberantes do nevo organóide, sendo rara esta forma de apresentação. Ressaltamos, ainda, o importante papel da cirurgia dermatológica em casos como o relatado, onde a reconstrução estética e funcional exerce impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. ●



## REFERÊNCIAS

1. Chi SG, Kim JY, Kim HY, Lee SJ, Kim DW, Lee WJ. Multiple Nevus Sebaceous Occurring on the Scalp and on the Contralateral Side of the Face. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):389-91.
2. Aguayo R, Pallares J, Casanova JM, Barad M, Sanmartín V, Moreno S, et al. Squamous Cell Carcinoma Developing in Jadassohn's Sebaceous Nevus: Case Report and Review of the Literature. *Dermatol Surg*. 2010;36(11):1763-8.
3. Mahajan R, Dogra S. Extensive cerebriform nevus sebaceous: An unusual Presentation. *Dermatology Online Journal*. 2012;18(5):9.
4. Muñoz-Pérez MA, García-Hernández MJ, Ríos JJ, Camacho F. Sebaceous naevi: a clinicopathologic study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2002;16(4):319-24.
5. Kovich O, Hale EK. Nevus Sebaceous. *Dermatology Online Journal*. 2005;11(4):16.
6. Simi CM, Rajalakshmi T, Correa M. Clinicopathologic analysis of 21 cases of nevus sebaceous: A retrospective study. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*. 2008;74(6):625-7.
7. Wei hsieh C, Wu YH, Lin SP, Peng CC, Ho CS. Sebaceous nevus syndrome, central Nervous system malformations, Aplasia cutis congenita, limbal dermoid, and pigmented nevus syndrome. *Pediatric Dermatology*. 2012;29(3):365-86.
8. Levinsohn JL, Tian LC, Boydean LM, McNiff JM, Narayan D, Loring ES, et al. Whole exome sequencing reveals somatic mutations in HRAS and KRAS which cause nevus sebaceous. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):827-30.
9. Alhumidi A. Acantholytic squamous cell carcinoma arising in a nevus sebaceous: A case report. *Int J Health Sci*. 2013;7(3):343-6.
10. Chepla KJ, Gosain AK. Giant nevus sebaceous: definition, surgical techniques, and rationale for treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2011;130(2):296-304.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Débora Bergami Rosa Soares** |  ORCID 0000-0001-7425-9128

Planejamento, elaboração, redação e discussão do manuscrito

**Fernanda Cabral** |  ORCID 0000-0002-0073-9310

Acompanhamento clínico do paciente. Revisão do manuscrito

**Monisa Martins Nóbrega** |  ORCID 0000-0003-3805-5034

Acompanhamento clínico do paciente. Revisão do manuscrito

**Daniel Lago Obadia** |  ORCID 0000-0001-9536-1615

Correlação clínica- anatomopatológica e análise diagnóstica

**Roberto Souto da Silva** |  ORCID 0000-0001-7136-6008

Supervisão, orientação, discussão e correção do manuscrito.



## Relato de Caso

### Autores:

Yasmin Gama Abuawad<sup>1</sup>  
 Fabiana Oliveira da Silva<sup>1</sup>  
 Larissa Karine Leite Portocarrero<sup>1</sup>  
 Ticiane de A. Castelo Branco Diniz<sup>1</sup>  
 Andreza Telles Westin<sup>1,2</sup>  
 Neusa Yuriko Sakai Valente<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital do Servidor Público do Estado - São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil

### Correspondência:

Ticiane de A. Castelo Branco Diniz  
 Rua Borges Lagoa, 1755 - 4º andar - dermatologia  
 Indianópolis, São Paulo - SP, Brasil  
 E-mail: tigidiniz@hotmail.com

Data de recebimento: 01/01/2017

Data de aprovação: 21/08/2018

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE) - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum



# Hidradenoma poroide: um raro tumor de anexo

*Poroid hidradenoma: a rare adnexa tumor*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031960>

## RESUMO

O hidradenoma poroide é uma neoplasia intradérmica benigna rara e pouco descrita na literatura. Afeta geralmente indivíduos idosos e caracteriza-se como nódulo solitário, indolor e bem circunscrito. O diagnóstico é firmado por características histológicas de hidradenomas e poromas. O tratamento é realizado através de excisão cirúrgica completa, evitando assim recidiva e malignização. Relatamos caso de uma paciente, 64 anos, com lesão nodular única, bem delimitada e assintomática há 5 meses.

**Palavras-chave:** Neoplasias das glândulas sudoríparas; Neoplasias de anexos e de apêndices cutâneos; Poroma

## ABSTRACT

*The poroid hidradenoma is a rare benign intradermal neoplasm rare that is poorly described in the literature. It usually affects elderly individuals and is characterized as a solitary, painless and well-circumscribed nodule. The diagnosis is confirmed by the histological characteristics of the hidradenomas and poromas. The treatment corresponds to complete surgical excision, thus avoiding recurrence and malignancy. The authors report a case of a 64 year-old patient, with a single, well-delimited and asymptomatic nodular lesion that had emerged 5 months before.*

**Keywords:** Neoplasms, Adnexal and skin appendage; Poroma; Sweat gland neoplasms

## INTRODUÇÃO

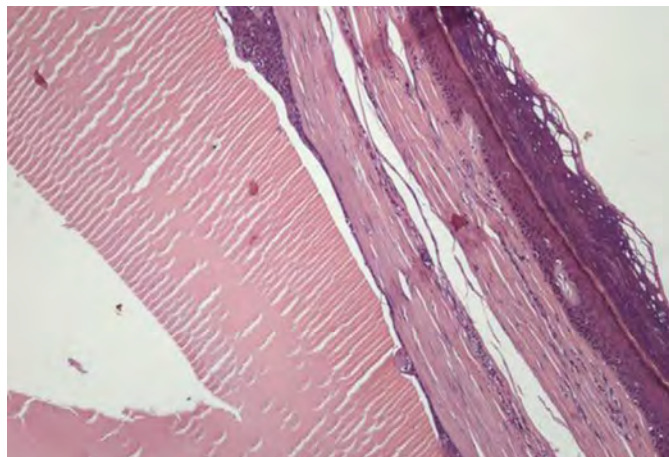
O hidradenoma poroide é uma neoplasia benigna pouco frequente, descrita pela primeira vez em 1990 por Abenozza e Ackerman<sup>1</sup>. Apresenta-se geralmente como nódulo assintomático, solitário, comumente em mulheres idosas<sup>2</sup>. Possui diferenciação écrina, apresentando características estruturais de hidradenoma e características citológicas de poromas<sup>3</sup>. Por tratar-se de afecção rara e pouco descrita na literatura, a apresentação deste caso amplia para o dermatologista o diagnóstico diferencial dos nódulos cutâneos.

## RELATO DE CASO

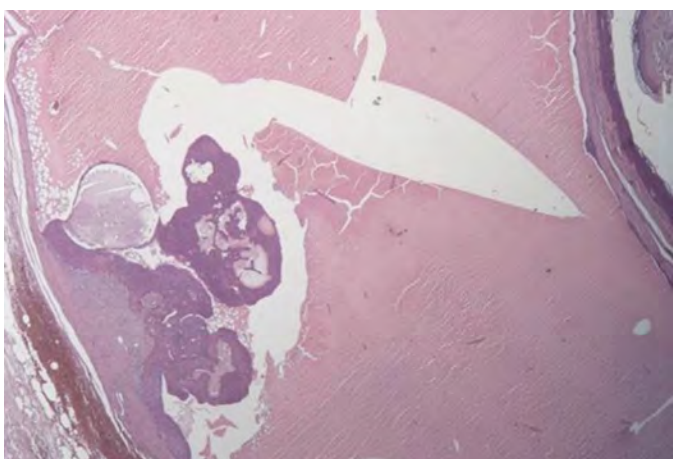
Paciente do sexo feminino, 64 anos, sem antecedentes pessoais relevantes, comparece à consulta com lesão nodular, eritematosa, assintomática em mão esquerda com cinco meses de evolução e crescimento lento. Ao exame clínico é observada lesão única, nodular, bem delimitada, no dorso de mão esquerda, medindo 1 cm em seu maior diâmetro (Figura 1). Foram aventadas as hipóteses de poroma, cisto mixóide, melanoma amelanótico e granuloma piogênico. Realizada a exérese, o exame anátomo-patológico revelou estrutura cística na derme, contendo material homogêneo eosinofílico e parede por vezes atrófica, exibindo segmentos com proliferação de células pequenas, poroides e células maiores, cuticulares ao redor de lumens (figuras 2, 3, 4 e 5), confirmando o diagnóstico de hidradenoma poroide. Quatro meses após a cirurgia a paciente permaneceu assintomática e sem recidiva.



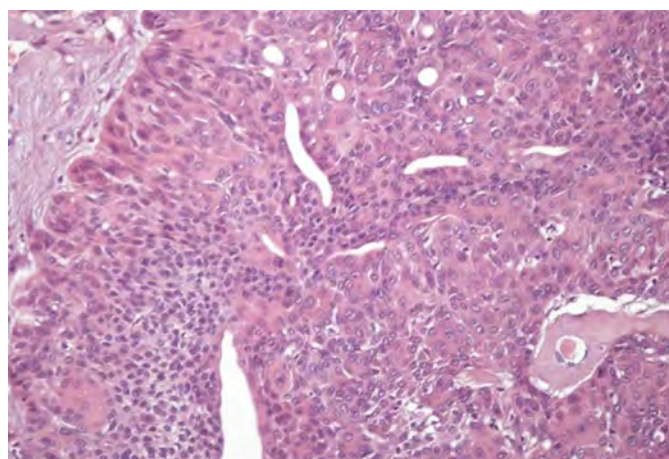
**FIGURA 1:** Lesão única, nodular, bem delimitada, em dorso de mão esquerda medindo 1 cm em seu maior diâmetro



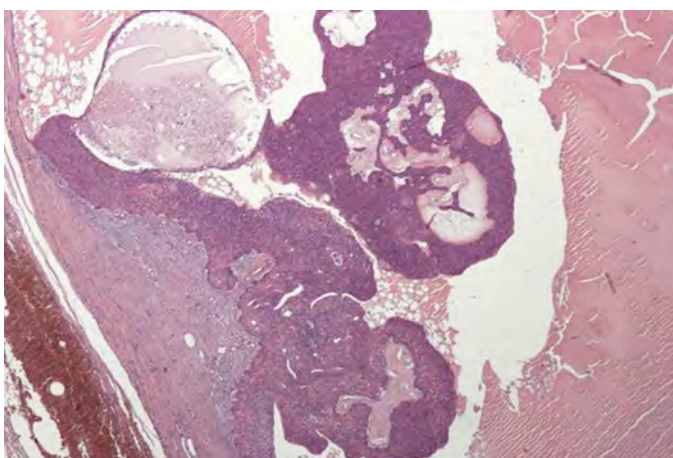
**FIGURA 4:** Localização superficial do cisto com parede atrófica



**FIGURA 2:** Estrutura cística não queratinizada na derme



**FIGURA 5:** Detalhe das células poroides



**FIGURA 3:** Parede com proliferação de células poroides

## DISCUSSÃO

O hidradenoma poroide pertence ao grupo dos poromas, do qual também fazem parte o hidracantoma simples, o poroma écrino e o tumor ductal dérmico<sup>4,5</sup>. Trata-se de neoplasia benigna rara da glândula sudorípara, correspondendo a 5% de todos os hidradenomas<sup>2,6</sup>. Apresenta risco de transformação maligna menor que 1%<sup>3,7</sup>.

Atinge principalmente mulheres na sétima década de vida e tem como locais de predileção cabeça, pescoço e extremidades.<sup>3,5</sup> É caracterizada por nódulo ou pápula, solitário, assintomático, de coloração avermelhada, bem circunscrito variando geralmente de 1 a 2 cm de diâmetro<sup>4</sup>. Seus componentes são inteiramente confinados na derme sem conexão com a epiderme<sup>2</sup>. Cerca de 25% podem ter tonalidade azulada devido a presença de conteúdo cístico<sup>3,7</sup>. O diagnóstico é firmado por características histopatológicas estruturais de hidradenoma, que consistem na presença de áreas sólidas e císticas, em associação

com características citológicas de poromas, com células poroides e cuticulares com diferenciação ductal. Em tumores com formação cística, a aspiração por agulha fina pode ser método adicional ao diagnóstico e consequentemente ao planejamento cirúrgico<sup>3,6</sup>. Faz diagnóstico diferencial com outros poromas, incluindo hidradenomas apócrinos e outras formações neoplásicas como


fibromas, fibrolipomas, dermatofibromas, hemangiomas, além de poroma écrino maligno e granuloma piogênico<sup>7,8</sup>. O tratamento definitivo da neoplasia é cirúrgico, através de excisão total da lesão para evitar sua recorrência. Recomenda-se excisão radical por ser originada de tecido dérmico, com retirada em bloco com pele, tecido celular subcutâneo até a fáscia superficial<sup>7</sup>. ●

## REFERÊNCIAS

1. Abenoza P, Ackerman AB. Poromas. In: Abenoza P, Ackerman AB. Neoplasms with Eccrine Differentiation. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990. p. 113-85.
2. Ueno T, Mitsuishi T, Kawana S. Poroid hidradenoma: a case report with review of Japanese published work. *J Dermatol*. 2007;34(7):495-7.
3. Santos EPG. Hidroadenoma poroide en el adulto. Reporte de un caso. *Med Int Mex*. 2012; 28(6):618-20.
4. Mona M, Beya C, Aida AK, Sadok B, Tarek K, Faouzi M. Poroid Hidradenoma: A case report of Poroid Hidradenoma. *Our Dermatol Online*. 2012; 3(1):43-5.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Neoplasias anexas. In: McCalmont TH. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 1704-6.
6. Benigno M, Begoña I, Carlos LT, Carmen P, Manuel VB, Manuel G, et al. Hidroadenoma poroide. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96(6):398-9.
7. Delfino S, Toto V, Brunetti B, Marino MP, Baldi A, Persichetti P. Poroid Hidradenoma: A Case Report. *In Vivo*. 2007;21(5):905-7.
8. Cho SC, Kim JS, Shin JH, Kim JH, Kim HJ, Whang KK, et al. Poroid Hidradenoma. *Int J Dermatol*. 2001;40(1):62-4.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Yasmin Gama Abuawad** |  ORCID 0000-0003-2033-4625  
Elaboração e redação do texto

**Fabiana Oliveira da Silva** |  ORCID 0000-0002-4114-7952  
Elaboração e redação do texto

**Larissa Karine Leite Portocarrero** |  ORCID 0000-0003-3357-1013  
Elaboração e redação do texto

**Ticiane de Andrade Castelo Branco Diniz** |  ORCID 0000-0003-0083-5123  
Elaboração e redação do texto

**Andreza Telles Westin** |  ORCID 0000-0003-4256-208X  
Revisão crítica

**Neusa Yuriko Sakai Valente** |  ORCID 0000-0002-8065-2695  
Revisão crítica



# Semelhanças entre um pseudolipoma pós-traumático e um lipossarcoma: relato de caso

*Similarities between a post-traumatic pseudolipoma and a liposarcoma: a case report*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031968>

## RESUMO

O Pseudolipoma pós-traumático (PLPT) é uma proliferação de adipócitos maduros, não encapsulada, que se desenvolve após trauma local. Relatamos o caso de uma criança do sexo masculino, que exibiu uma tumoração no antebraço esquerdo, semanas após trauma contuso. Procedeu-se à biópsia da lesão e foi estabelecido o diagnóstico de PLPT. O caso relatado expõe as similaridades clínicas do PLPT com lipossarcoma, que também possui associação com trauma local prévio, pode se apresentar como tumoração de consistência amolecida e frequentemente se localiza no membro superior. Ambas as afecções são pouco relatadas nos periódicos dermatológicos, o que causa desconhecimento de suas características pelos dermatologistas.

**Palavras-Chave:** Lipoma; Lipossarcoma; Neoplasias pós-traumáticas; Traumatismos do antebraço

## ABSTRACT

*The post-traumatic pseudolipoma (PTPL) is a unencapsulated proliferation of mature adipose tissue that develops after a local trauma. We report a case of a male child, who presented with a tumor on the left forearm which appeared weeks after a local blunt trauma. We perform a biopsy of the lesion and the diagnosis of post-traumatic pseudolipoma was established. This case exposes an example that PTPL can simulate liposarcoma clinically. In addition, both disorders are rarely reported in dermatological journals, which cause a poor knowledge about its clinical resemblances and differences by dermatologists.*

**Keywords:** Forearm injuries; Lipoma; Liposarcoma; Neoplasms, post-traumatic

## INTRODUÇÃO

O Pseudolipoma pós-traumático (PLPT) é uma proliferação focal de tecido adiposo maduro não encapsulado que desenvolve após um trauma local. Apesar de seu bom prognóstico, o pseudolipoma pode ocasionar déficits motores ou sensoriais focais por compressão a estruturas musculares e nervosas adjacentes. Por vezes, um PLPT pode simular um lipossarcoma por sua localização e apresentação clínica. Relatamos um caso de uma criança que desenvolveu PLPT em crescimento, o que nos fez suspeitar de lipossarcoma.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 13 anos, queixou-se de uma tumoração em crescimento progressivo na região anterior do antebraço esquerdo, de início há 2 anos, semanas após ter ocorrido um episódio de trauma contuso no local. Relatava que após o trauma houve desenvolvimento de hematoma no local, o qual foi tratado com compressas quentes que ocasionaram uma

## Relato de Caso

### Autores:

Márcio Martins Lobo Jardim<sup>1</sup>  
Ticiania A. Castelo Branco Diniz<sup>1</sup>  
Thais do Amaral Carneiro Cunha<sup>1</sup>  
Neusa Yurico Sakai Valente<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital do Servidor Público do Estado - São Paulo (SP), Brasil

### Correspondência para:

Márcio Martins Lobo Jardim  
Av. Ibirapuera, 981, 4º andar, Vila Clementino, São Paulo - SP, Brasil  
E-mail: [martinslobojardim@gmail.com](mailto:martinslobojardim@gmail.com)

Data de recebimento: 29/01/2017

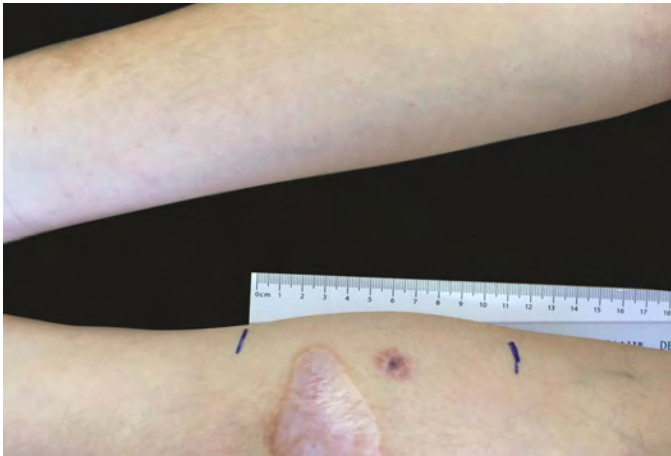
Data de aprovação: 21/08/2018

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE) - São Paulo (SP), Brasil.

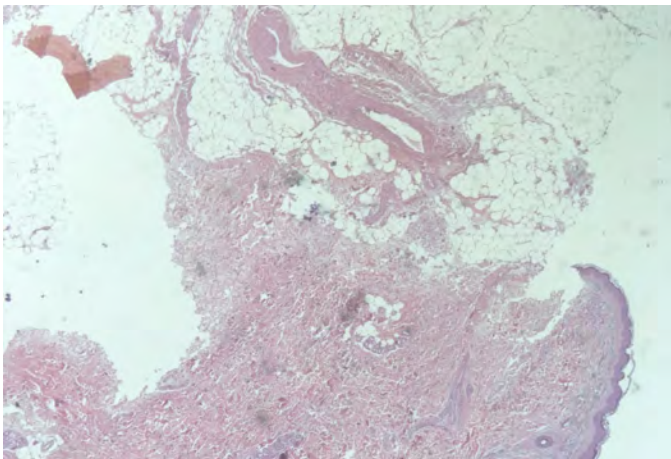
Suporte Financeiro: Nenhum  
Conflito de Interesses: Nenhum



queimadura de 2º grau no antebraço. Nos antecedentes pessoais, negava comorbidades ou uso de medicações. Ao exame físico, observava-se uma tumoração de 10cm de diâmetro localizada na face anterior do antebraço esquerdo de consistência amolecida, mal delimitada, sem sinais inflamatórios ou dor à palpação, associada a cicatriz atrófica na pele sobrejacente (Figura 1). Não foram detectadas deficiências sensoriais ou motoras no membro acometido. A ultrassonografia no local, evidenciou proliferação focal de tecido celular subcutâneo. Procedeu-se a uma biópsia da lesão, cuja histopatologia evidenciou tecido adiposo subcutâneo abundante com adipócitos maduros sem atipias (Figuras 2 e 3). Foi estabelecido, então, o diagnóstico de pseudolipoma pós-traumático. Após tomar conhecimento do caráter benigno da lesão, o paciente e seu genitor optaram por não realizar nenhum tratamento, sendo mantido seguimento clínico trimestral da lesão.



**FIGURA 1:** Tumoração de 10 cm de diâmetro e cicatriz atrófica no local do trauma que originou o pseudolipoma



**FIGURA 2:** Epiderme e derme sem alterações. (Hematoxilina & eosina, 20x)

## DISCUSSÃO

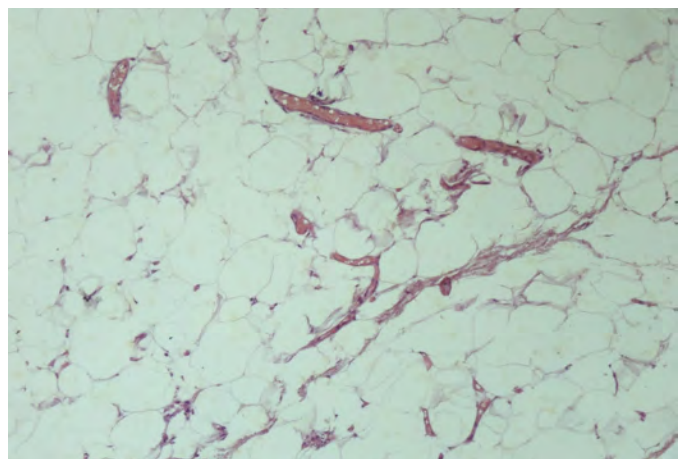
O PLPT foi primeiramente descrito em 1932 por Adair et cols. e é definido por ser uma proliferação não encapsulada de tecido adiposo que se desenvolver após traumas agudos ou crônicos. É marcadamente mais comum em mulheres (3,8:1) de meia-idade (idade média de 46 anos) e ocorre tipicamente nos membros inferiores, especificamente coxas e glúteos.<sup>1</sup>

A patogênese do PLPT ainda não foi esclarecida. Há dois mecanismos patogênicos propostos. O mais antigo foi postulado por Broke e McGregor em 1969 que sugeriram que o pseudolipoma surgiria após uma herniação de tecido adiposo através de lesões traumáticas na fascia de Scarpa.<sup>2</sup> Entretanto, esta hipótese não foi confirmada por outros estudos. Outros autores sugeriram que o desenvolvimento da neoplasia ocorre pela maturação de pré-adipócitos estimulados por citocinas e mediadores inflamatórios, liberados na ocasião do trauma, pelo hematoma acumulado ou pelos adipócitos lesionados.<sup>3</sup>

Clinicamente o PLPT difere do lipoma pela ausência de cápsula e por se desenvolver de semanas a meses após história de trauma local. Sua evolução é benigna, crônica e sem complicações, mas há relatos de casos de déficits motores e/ou sensoriais por efeito compressivo da lesão em estruturas nervosas ou musculares adjacentes. Nestes casos, o tratamento cirúrgico é imperativo, o qual pode ser procedido por lipoaspiração, no caso de lesões maiores, ou excisão cirúrgica, no caso de lesões de menores dimensões.<sup>4</sup>

No que se refere à localização, a ocorrência de PLPT nos membros superiores é rara. Galea et cols. em 2009 revisaram 124 casos, e constaram que a ocorrência desta neoplasia nos membros superiores é incomum. Por outro lado, 74,4% dos casos estudados nesta série se localizaram nos membros inferiores.

Em 2015, Jacolino e Wingerden revisaram 15 casos de PLPT localizados especificamente nos membros superiores e apenas 5 se localizaram no antebraço, semelhante ao caso aqui relatado. Este dado topográfico tem sua importância no diagnóstico diferencial do PLPT com lipossarcoma, que também possui



**FIGURA 3:** Tecido adiposo subcutâneo abundante, maduro e sem atipias. (Hematoxilina & eosina, 100x)



associação com trauma local prévio, pode se apresentar clinicamente como uma tumoração de consistência amolecida e frequentemente se localiza no membro superior. O diagnóstico do lipossarcoma pode ser suscitado por ressonância magnética, mas é confirmado pela biópsia da lesão.<sup>4,5</sup> No caso aqui relatado foi suscitada a possibilidade de lipossarcoma devido ao crescimento progressivo da lesão e por sua localização, entretanto o exame histológico nos descartou esta possibilidade.

Por fim, observa-se uma escassez de casos de PLPT relatados em periódicos dermatológicos, ocasionando pouco conhecimento desta afecção pelos dermatologistas. Quase a totalidade dos relatos e séries publicados sobre o tema são de revistas predominantemente de outras especialidades cirúrgicas. Além disso, o caso aqui relatado é de ocorrência incomum na literatura por acometer uma criança do sexo masculino, apresentar história de crescimento progressivo e se localizar no membro superior, o que realçou sua semelhança clínica com lipossarcoma de extremidades. ●

## REFERÊNCIAS

1. Adair FE, Pack GT, Parrior JH. Lipoma. *Am J Cancer*. 1932;16:1104-1106.
2. Brooke RI, MacGregor AJ. Traumatic pseudolipoma of the buccal mucosa. *Oral Surg Oral Me Oral Pathol*. 1969;28(2):223-5.
3. Signorini M, Campiglio GL. Posttraumatic lipomas: where do they come from? *Plast Reconstr Surg*. 1998;101(3):699-705.
4. Galea LA, Penington AJ, Morrison WA. Post-traumatic pseudolipomas - a review and postulated mechanisms of their development. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2009;62(2):737-741.
5. Jacolino S, Wingerden JJV. Post-traumatic pseudolipoma of the upper extremity. *J Hand Surg Eur*. 2012;37(1):74-76.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Márcio Martins Lobo Jardim** |  ORCID 0000-0002-8431-3607

Atendimento ao paciente e elaboração do manuscrito.

**Ticiane Andrade Castelo Branco Diniz** |  ORCID 0000-0003-0083-5123

Atendimento ao paciente e elaboração do manuscrito.

**Thaís do Amaral Carneiro Cunha** |  ORCID 0000-0002-8092-1277

Atendimento ao paciente e revisão do manuscrito.

**Neusa Yurico Sakai Valente** |  ORCID 0000-0002-8065-2695

Atendimento ao paciente e revisão do manuscrito.

## Relato de Caso

### Autores:

Fabiana Oliveira da Silva<sup>1</sup>  
 Ticiania de A. Castelo Branco Diniz<sup>1</sup>  
 Yasmin Gama Abuawad<sup>1</sup>  
 Marcella Amaral Horta Barbosa<sup>1</sup>  
 Maria Isabel Ramos Saraiva<sup>1,2</sup>  
 Thais Amaral Carneiro Cunha<sup>1</sup>  
 Neusa Yuriko Sakai Valente<sup>1,3</sup>

- <sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital do Servidor Público do Estado - São Paulo (SP), Brasil  
<sup>2</sup> Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil  
<sup>3</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil

### Correspondência para:

Ticiania de A. Castelo Branco Diniz  
 Rua Borges Lagoa, 1755, 4º andar  
 Dermatologia  
 Indianópolis, São Paulo - SP, Brasil  
 E-mail: ticedin@hotmai.com

Data de recebimento: 25/12/2016

Data de aprovação: 21/08/2018

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE) - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum



# Porokeratoma: uma nova entidade clínica?

*Porokeratoma: a new clinical entity?*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031956>

## RESUMO

O porokeratoma é entidade definida como acantoma com características de poroceratose. Apresenta padrão histopatológico distinto de lamela cornóide e diferenças clínicas em relação à poroceratose típica. Trata-se de uma afecção recentemente descrita, com poucos casos relatados na literatura. Apresentamos caso de paciente do sexo masculino, 46 anos, com lesão nodular exofítica, localizada na região interglútea. O exame histopatológico evidenciou múltiplas lamelas cornóides, sendo as periféricas as mais bem definidas. Devido à apresentação clínica e histopatológica, o diagnóstico foi de porokeratoma.

**Palavras-Chave:** Acantoma; Ceratose; Poroceratose

## ABSTRACT

*Porokeratoma is an entity defined as an acanthoma with porokeratosis characteristics. It has a distinct histological pattern from that of the cornoid lamella and has clinical differences regarding the typical porokeratosis. The condition has been described only recently and there are few cases reported in the literature. The authors report the case of a 46 year-old male patient with an exophytic nodular lesion located in the intergluteal region. Histological examinations evidenced multiple cornoid lamellae, with those located on the periphery being better defined. Based on the clinical and histological appearance, the lesion was diagnosed as a porokeratoma.*

**Keywords:** Acanthoma; Keratosis; Porokeratosis

## INTRODUÇÃO

O porokeratoma é uma afecção dermatológica descrita pela primeira vez por Walsh *et al* em 2007<sup>1</sup> que o definem como acantoma com características de poroceratose. Porokeratoma e poroceratose compartilham a característica histopatológica de lamela cornóide, que é uma desordem da maturação da epiderme.<sup>1,2,3</sup> A poroceratose comporta algumas variantes: poroceratose de Mibelli, poroceratose actínica superficial disseminada, poroceratose palmo-plantar disseminada, poroceratose linear e poroceratose punctata.<sup>1</sup>

O porokeratoma apresenta um padrão distinto de lamela cornóide, além de diferenças clínicas e epidemiológicas. Por esta razão vem sendo discutido recentemente como uma nova entidade clínica. Este relato de caso amplia para o dermatologista o conhecimento acerca desta afecção pouco conhecida.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 46 anos, procurou atendimento devido a recidiva de lesão nodular exofítica na região interglútea (Figura 1). Havia sido realizada a exérese da lesão há

5 anos, não tendo sido enviado material para análise histopatológica. O paciente negava comorbidades ou uso de medicações. Ao exame observava-se lesão solitária verrucosa, com 1 cm de diâmetro, centro hiperqueratósico e crista elevada na periferia. Apresentava hipocromia no sulco interglúteo secundária a intertrigo. Não apresentava outras alterações cutâneas ou em mucosas. Foram consideradas as hipóteses de queratose seborreica irritada, granuloma piogênico e carcinoma espinocelular verrucoso. Após a biópsia incisional da lesão, o estudo histopatológico evidenciou epiderme com acantose regular, ortoqueratose e paraqueratose, exibindo múltiplas lamelas cornóides, sendo as periféricas as mais bem definidas. Na derme observou-se infiltrado linfocitário focal e presença de faixa de tecido adiposo alto (Figuras 2, 3 e 4).

Devido a apresentação clínica e histopatológica, diagnosticou-se poroqueratoma, realizando-se a seguir a exérese completa da lesão com margens livres.

### DISCUSSÃO

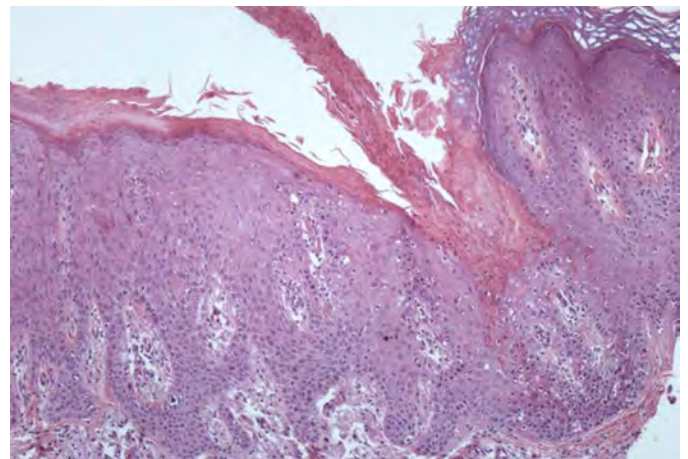
O poroqueratoma é um tipo de acantoma verrucoso recentemente descrito por Walsh *et al* em 2007, que possui características de poroceratose, porém com padrão de distribuição distinto de lamelas cornóides.<sup>2,3</sup>

A poroceratose constitui um grupo de doenças cutâneas adquiridas ou genéticas que se apresentam clinicamente como placas anulares hiperqueratóticas ou escamosas, com crista elevada periférica que se expande centrifugamente.<sup>4</sup> Apresenta ainda associação com imunossupressão e história familiar positiva<sup>1,2,3</sup>, além de potencial para malignização.<sup>4</sup>

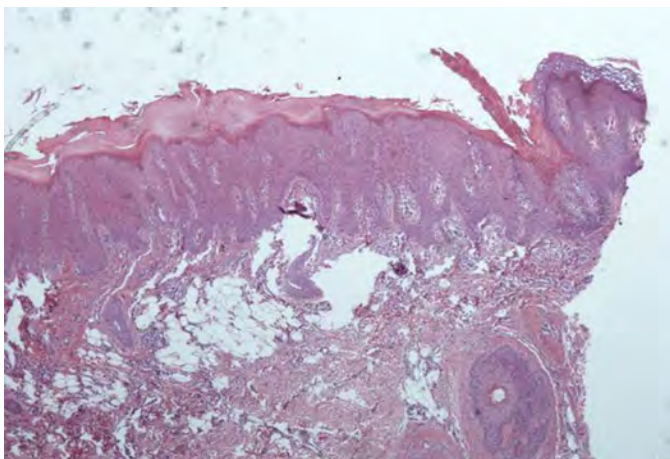
O poroqueratoma apresenta evolução média de 2 anos e surge em pacientes sem história pessoal ou familiar prévia de



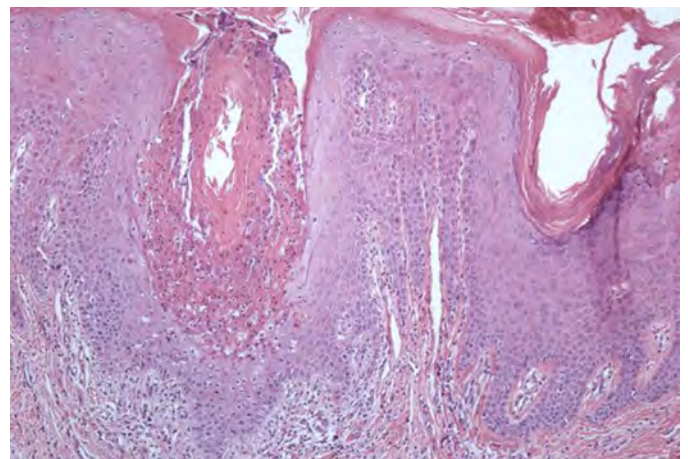
**FIGURA 1:** Pápula isolada, verrucosa com crista elevada na periferia



**FIGURA 3:** Depressão central com lamela coróide na periferia



**FIGURA 2:** Epiderme com acantose regular, ortoqueratose e paraceratose, exibindo lamela coróide na periferia bem definida. Presença de faixa de tecido adiposo alto



**FIGURA 4:** Disceratose e ausência de camada granulosa

poroceratose.<sup>1,2</sup> Não há associação com condições imunossupressoras<sup>3</sup> e existem relatos de casos que sugerem relação com espondilite anquilosante.<sup>2,3</sup> É encontrado principalmente nos membros, assim como na cabeça, pescoço, tórax, nádegas e região interglútea. Apresenta-se clinicamente como placa, pápula ou nódulo hiperkeratótico, solitário, podendo apresentar aspecto verrucoso.<sup>1,2,3</sup> É geralmente confundido com carcinoma espinocelular, queratose seborreica ou actínica, verruga vulgar e prurigo nodular.<sup>1,2</sup>

Microscopicamente, pode apresentar ortoceratose, acantose, papilomatose ocasional, além de disceratose, perda da camada granulosa e lamela cornóide. Esta é uma desordem específica da maturação epidérmica e refere-se à coluna vertical de células paracaratóticas, que se estende da invaginação da epiderme à

pele adjacente. Estes achados são semelhantes aos encontrados na poroceratose, porém o padrão de distribuição das lamelas cornóides é distinto: enquanto no poroqueratoma as lamelas cornóides múltiplas e largas são dispostas por toda lesão, na poroceratose estão dispostas nas bordas e com atrofia central.<sup>1,4</sup>

Uma vez que poroqueratoma e poroceratose compartilham semelhanças histopatológicas e este último pode malignizar, a literatura não afasta a possibilidade de transformação maligna do poroqueratoma. Apesar de não haver casos descritos, é sugerido que o poroqueratoma seja excisado por completo com margens cirúrgicas livres. Portanto, os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente, especialmente os imunodeprimidos.<sup>2,3</sup> Devido às características clínicas, histopatológicas e epidemiológicas distintas, acredita-se em uma nova entidade clínica. ●


## REFERÊNCIAS

- Walsh SN, Hurt MA, Santa Cruz DJ. Porokeratoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(12):1897-901.
- Kanitakis J, Rival-Tringali AL, Chouvet B, Vignot E, Claudy A, Faure M. Porokeratoma (porokeratotic acanthoma): Immunohistological study of a new case. *J Cutan Pathol*. 2009;36(7):804-7.
- Batalla A, Roson E, De la Torre C. Porokeratoma: A Different Entity ora Variant of Verrucous (Hyperkeratotic) Porokeratosis? *Indian J Dermatol*. 2013;58(2):158.
- Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Proliferações e Tumores Epidérmicos Benignos. In: McCalmont TH. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 1669-1671.


## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Fabiana Oliveira da Silva** |  ORCID 0000-0002-4114-7952  
Elaboração e redação do texto

**Ticiane de Andrade Castelo Branco Diniz** |  ORCID 0000-0003-0083-5123  
Elaboração e redação do texto

**Yasmin Gama Abuawad** |  ORCID 0000-0003-2033-4625  
Elaboração e redação do texto

**Maria Isabel Ramos Saraiva** |  ORCID 0000-0002-5043-489X  
Elaboração e redação do texto

**Marcella Amaral Horta Barbosa** |  ORCID 0000-0003-2892-9922  
Elaboração e redação do texto

**Thais Amaral Carneiro Cunha** |  ORCID 0000-0003-4256-208X  
Revisão crítica

**Neusa Yuriko Sakai Valente** |  ORCID 0000-0002-8065-2695  
Revisão crítica



# Angiossarcoma cutâneo exuberante na face

*Exuberant facial cutaneous angiosarcoma*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031949>

## RESUMO

O angiossarcoma é neoplasia vascular rara e agressiva, que pode ocorrer em qualquer região do tegumento cutâneo, principalmente na face e no couro cabeludo. De caráter ramificado, clinicamente pode apresentar-se como mácula, pápula, placa ou nódulo de coloração eritematosa, limites imprecisos e crescimento expansivo, sendo o diagnóstico baseado na correlação clínico-patológica. No presente estudo, relata-se o caso de paciente com quadro exuberante de angiossarcoma cutâneo na face tendo sido realizada ressecção cirúrgica como primeira opção terapêutica

**Palavras-Chave:** Dermatologia; Hemangiossarcoma; Neoplasias vasculares; Sarcoma

## ABSTRACT

*Angiosarcoma is a rare and aggressive vascular neoplasia that can occur anywhere in the skin integument, especially in the face and scalp. It has a branched character, and can clinically arise as a macula, papule, plaque or nodule of erythematous hue, with imprecise limits and expansive growth, and diagnosis based on the clinical-pathological correlation. In the present study, the authors report the case of a patient with exuberant cutaneous angiosarcoma on the face, where surgical resection was performed as the first therapeutic option.*

**Keywords:** Dermatology; Hemangiosarcoma; Sarcoma; Vascular neoplasms

## INTRODUÇÃO

O angiossarcoma é neoplasia vascular rara com origem nas células epiteliais e representa de 1% a 2% dos sarcomas de tecido mole e menos de 1% das doenças malignas que acometem a região de cabeça e pescoço.<sup>1-3</sup> Pode ocorrer em qualquer região do corpo, mas comumente afeta face e couro cabeludo de indivíduos geralmente acima de 60 anos de idade. Sua incidência é mais frequente em homens e ligeiramente mais comum na raça caucasiana.

Caracteriza-se por ser neoplasia agressiva com altas taxas de recidiva local e metástases precoces. Pode apresentar-se clinicamente como mácula, pápula, placa ou nódulo de coloração eritematosa, limites imprecisos e crescimento expansivo, sendo o diagnóstico baseado na correlação clinicopatológica. A extensão do tumor primário, *status* de ressecção, diferenciação histológica e presença ou não de metástases são fatores prognósticos importantes. Seu diagnóstico é estabelecido por correlação entre o quadro clínico e os achados anatomopatológicos.<sup>3</sup>

## Relato de Caso

### Autores:

Livia Matida Gontijo<sup>1</sup>  
Elaine Cristina Faria Abrahao Machado<sup>1</sup>  
Ana Helena Kalies Oliveira<sup>1</sup>  
Luana Siva Martins<sup>2</sup>  
Luis Antonio Brandi Filho<sup>3,4</sup>  
Felipe Borba Calixto Santos<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas) - Campinas (SP), Brasil

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas) - Campinas (SP), Brasil

<sup>3</sup> Clínica Cirúrgica, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas) - Campinas (SP), Brasil

<sup>4</sup> Hospital e Maternidade Celso Pierro (HMCP), Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas) - Campinas (SP), Brasil

### Correspondência para:

Livia Matida Gontijo  
Avenida John Boyd Dunlop, s/n  
Jardim Ipaussurama  
13060-904 Campinas - SP, Brasil  
**Email:** livinha\_med39@yahoo.com.br

**Data de recebimento:** 12/12/2016

**Data de aprovação:** 21/08/2018

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC - Campinas) - Campinas (SP), Brasil

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum

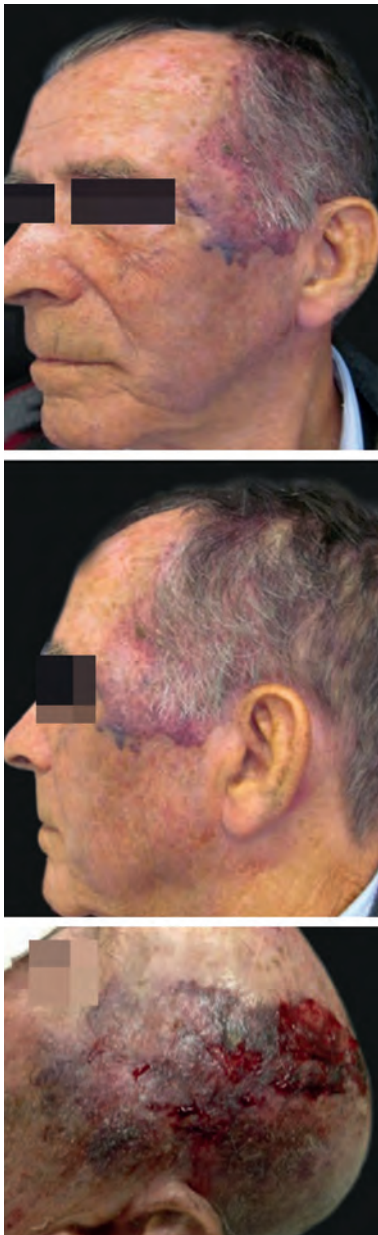




O tratamento dessa neoplasia inclui prioritariamente a ressecção cirúrgica com margem ampla e radioterapia adjuvante. Para lesões extensas ou pacientes com contraindicação cirúrgica, no entanto, a radioterapia e quimioterapia isoladas são opções a considerar.<sup>1-3</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente de 78 anos do sexo masculino compareceu à consulta médica na clínica de dermatologia do Hospital Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Camp) referindo o aparecimento de mancha no rosto há dez meses. Ao exame dermatológico, observava-se placa eritemato-violácea infiltrada, mal delimitada, de aproximadamente 12cm, que se estendia das regiões temporal e malar esquerda até a retroauricular esquerda, com ausência de linfonodos regionais palpáveis (Figura 1).



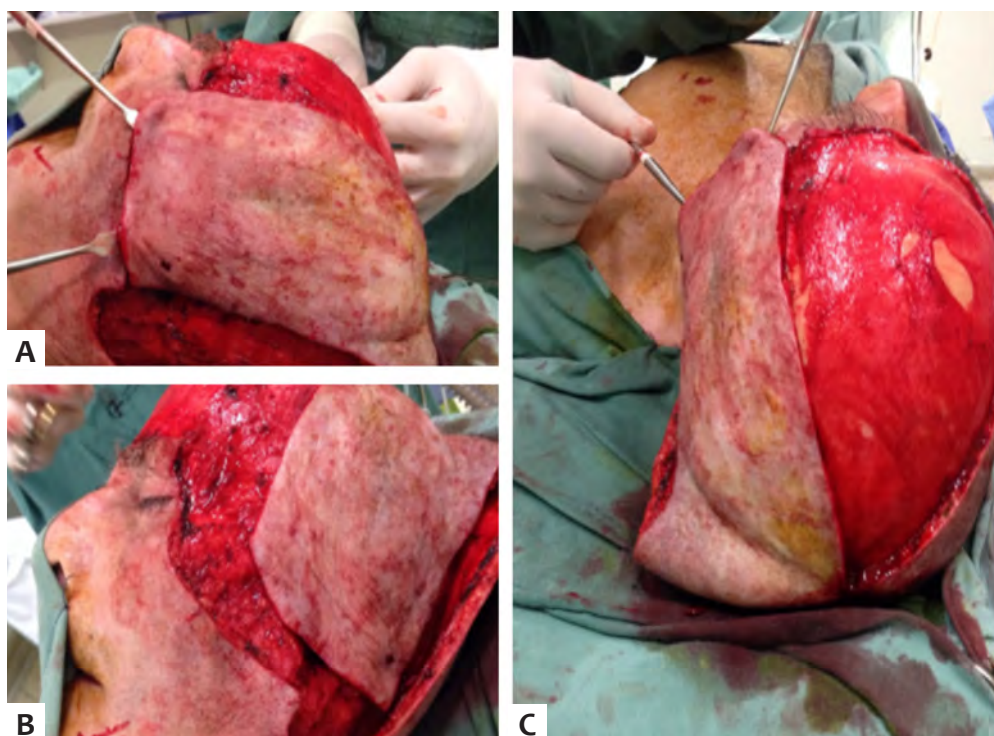
**FIGURA 1:** Placa eritemato-violácea infiltrada, mal delimitada, de aproximadamente 12cm, estendendo-se das regiões temporal e malar esquerdas até a região retroauricular esquerda, sem linfonodos palpáveis

Foi realizada biópsia cutânea, tendo sido observados ao exame histopatológico vasos com discretos padrões em anastomose e proeminência de elementos endoteliais, com diagnóstico compatível com angiossarcoma cutâneo. Para o estadiamento tumoral, foram solicitadas tomografias de crânio, pescoço, tórax e abdômen, cujos achados inespecíficos não sugeriram sinal de metástases.

Com auxílio das equipes de oncologia e cirurgia de cabeça e pescoço foi realizada a ressecção da lesão associada à exérese do pavilhão auricular esquerdo (Figura 2) e reconstrução desse órgão por meio de retalho gáleo-cutâneo do escalpo do tipo Converse. Converse propôs a realização de um retalho cutâneo axial, baseado na artéria temporal superficial, que utiliza o tegumento da região frontal em avanço para a região nasal. O pedículo desse retalho inclui um segmento do couro cabeludo que, após o período de integração, é devolvido a sua posição original, e a zona cruenta remanescente é reparada com enxerto livre de pele. Nesse caso, houve uma adaptação da técnica, utilizando-se o pedículo de couro cabeludo para correção de defeito primário do próprio couro cabeludo e da região auricular. Após três semanas, houve nova abordagem cirúrgica, na qual o pedícu-



**FIGURA 2:** Ressecção da lesão associada à exérese de pavilhão auricular



**FIGURA 3:** A - Retalho transferido para defeito temporário, ângulo perfil  
B - ângulo oblíquo C - ângulo posterior

lo do retalho foi dividido, e seu excedente foi devolvido ao local original.<sup>4</sup> (Figura 3).

O procedimento foi realizado sem intercorrências, e o material foi enviado para análise anatomopatológica evidenciando margens cirúrgicas livres de neoplasia. Foi iniciada radioterapia adjuvante, e, após sete sessões, o paciente perdeu o seguimento clínico-hospitalar, tendo, um ano após o procedimento cirúrgico, a equipe de assistência social do hospital constatado o óbito do paciente, sem causa esclarecida.

## DISCUSSÃO

O câncer da pele é responsável por 25% dos tumores malignos notificados no Brasil, sendo 70% dos casos carcinomas basocelulares (CBC), 25% carcinomas espinocelulares (CEC), 4% melanomas cutâneos; 1% da totalidade é relacionado a tipos menos comuns, entre os quais o angiossarcoma.<sup>1,2,5</sup>

A maioria dos casos de angiossarcoma cutâneo incide na cabeça e no pescoço, sendo os locais mais comuns o couro cabe-

ludo e a metade superior da face.<sup>3</sup> Embora o fator etiológico seja ainda desconhecido, acredita-se que a exposição solar e história de trauma local sejam fatores de risco.<sup>3,6</sup>

O dermatologista é fundamental no diagnóstico dessa doença, e os tratamentos devem ser conduzidos de acordo com a extensão, características histológicas e localização da lesão.<sup>7</sup> Em virtude da raridade dessa neoplasia vascular, não há consenso sobre as condutas terapêuticas a tomar. No caso relatado, foram realizadas ressecção cirúrgica e radioterapia adjuvante, com evolução incerta, em decorrência de o paciente ter perdido o seguimento hospitalar e de não ter sido identificada a causa do óbito.

O prognóstico da doença é reservado, e a recorrência local é comum, o que torna a vigilância constante e regular de extrema importância. Baseado na raridade e agressividade relacionadas aos sarcomas de pele, este trabalho enfatiza a importância do dermatologista e sua responsabilidade quanto ao diagnóstico precoce e seguimento atento desses pacientes.<sup>8,9</sup> ●

## REFERÊNCIAS

1. Hackman T, Mullins B. Angiosarcoma of the Head and Neck. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015;19(03):191-5.
2. Andra C, Rauch J, Li M, Ganswindt U, Belka C, Saleh-Ebrahimi L, et al. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck. *Radiat Oncol.* 2015;10:140.
3. Grundahl JEH, Hallermann C, Schulze HJ, Klein M, Wermker K. Cutaneous Angiosarcoma of Head and Neck: A New Predictive Score for Locoregional Metastasis. *Transl Oncol.* 2015;8(3):169-75.
4. Converse JM. Novo retalho frontal para reconstrução nasal. *Proc R Soc Med.* 1942;35:811.
5. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva; c1996-2018 [atualizado em 31 de setembro de 2018; citado em 20 de janeiro de 2016]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/>.
6. Jingbo Wu, Xiaojing Li, Xiuping Liu. Epithelioid angiosarcoma: a clinicopathological study of 16 Chinese cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(4):3901-9.
7. Kraus DH. Sarcomas of the head and neck. *Curr Oncol Rep.* 2002;4:68-75.
8. Dossett LA, Harrington M, Cruse CW, Gonzalez RJ. Cutaneous angiosarcoma. *Curr Probl Cancer.* 2015;39(4):258-63.
9. Roeder F. Neoadjuvant/adjuvant radiation therapy in soft tissue sarcomas. *J Onkol.* 2015; 1:41-50.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Livia Matida Gontijo** |  ORCID 0000-0003-0130-7525

Análise estatística, Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

**Elaine Cristina Faria Abrahao Machado** |  ORCID 0000-0003-1389-5977

Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

**Ana Helena Kalies Oliveira** |  ORCID 0000-0002-0609-1543

Análise estatística, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

**Luana Siva Martins** |  ORCID 0000-0003-3274-8390

Revisão crítica da literatura

**Luis Antonio Brandi Filho** |  ORCID 0000-0001-5039-5889

Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados

**Felipe Borba Calixto Santos** |  ORCID 0000-0001-6034-6984

Aprovação da versão final do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Revisão crítica do manuscrito

# Carcinoma espinocelular no pé: apresentação atípica

*Squamous cell carcinoma in the foot: an atypical presentation*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031829>

## RESUMO

O carcinoma espinocelular é a segunda forma de câncer de pele não melanoma. Está relacionado à fotoexposição, e a apresentação clínica no pé é atípica, com pouca capacidade de desenvolver metástase. Relata-se o caso de paciente com quadro clínico exuberante de carcinoma espinocelular no pé, com longo tempo de evolução e ausência de metástase. Foi realizado tratamento cirúrgico com sucesso.

**Palavras-Chave:** Neoplasias de células escamosas; Pé; Melanoma amelanótico

## ABSTRACT

*Squamous cell carcinoma is the second more frequent non-melanoma skin cancer. It is linked to the sunlight exposure and the clinical presentation in the foot is atypical, and rarely develops metastasis. The authors report a case of a patient with an exuberant clinical picture of squamous cell carcinoma in the foot, with long development and absence of metastasis. Surgical treatment was successfully performed.*

**Keywords:** Foot; Melanoma, amelanotic; Neoplasms, squamous cell

## INTRODUÇÃO

O câncer da pele não melanoma é a neoplasia maligna mais comum no Brasil e representa o tumor mais incidente em ambos os sexos. Cerca de 80% dele é constituído pelo carcinoma basocelular (CBC), e 20% pelo carcinoma espinocelular (CEC).<sup>1</sup> O CEC acomete, preferencialmente, áreas fotoexpostas, e sua localização no pé é condição rara.<sup>2-4</sup> O tratamento preconizado é cirúrgico.<sup>5,6</sup>

Apresenta-se o caso de paciente do sexo masculino, de 47 anos, com lesão tumoral no pé esquerdo, de apresentação exuberante e localização atípica, há 30 anos, sem metástase. Foi submetido à exérese cirúrgica, com sucesso terapêutico, mantendo motricidade e sensibilidades preservadas.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 47 anos, pedreiro, com queixa de lesão tumoral no pé esquerdo, dolorosa, há 30 anos, apresentou-se à consulta na clínica de dermatologia do Hospital Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Ao exame dermatológico, apresentava tumoração vegetante, com superfície verrucosa, bordas eritemato-infiltradas e bem delimitadas, medindo 5 x 4 x 1,5cm, dolorosa, localizada na porção distal da região plantar esquerda, próxima aos quarto e quinto metatarsos (Figura 1). A radiografia do membro não apresentava acometimento ósseo. Foram aventadas as hipóteses diagnósticas de CEC, melanoma amelanótico e carcinoma verrucoso, tendo sido realizada biópsia incisional para elucidação. O estudo anatomopatológico evidenciou características de papiloma viral cutâneo. Devido à incongruência clínico-histológica, optamos por exérese justalesional, sob anestesia tumes-

## Relato de Caso

### Autores:

André Luiz Simião<sup>1</sup>

Marcela Baraldi Moreira<sup>2</sup>

Lívia C. Dela Coletta Pelliccioni<sup>2</sup>

Vanessa de Sousa Mançano<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Ambulatório de Cirurgia Dermatológica de Mohs, Serviço de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil

<sup>2</sup> Serviço de dermatologia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil

<sup>3</sup> Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE) - São Paulo (SP), Brasil

### Correspondência para:

Vanessa de Sousa Mançano

Avenida John Boyd Dunlop, S/N

Jardim Londres

13034-685, Campinas - SP, Brasil

**E-mail:** [vanessa\\_ssm@outlook.com](mailto:vanessa_ssm@outlook.com)

**Data de recebimento:** 27/05/2016

**Data de aprovação:** 27/02/2017

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum





cente, com posterior aproximação das bordas e fechamento por segunda intenção (Figuras 2 e 3). O estudo histopatológico final, porém, confirmou CEC bem diferenciado com margens comprometidas, tendo resultado negativa a pesquisa para papilomavírus humano (HPV) pela técnica de hibridização *in situ*. Foram realizadas tomografias de crânio, tórax e abdômen, com resultados negativos para metástase. O paciente foi então encaminhado à ortopedia, que procedeu à ampliação cirúrgica com margem de segurança de 1cm. A nova análise corroborou o resultado de CEC, tendo ficado demonstrada a ausência de comprometimento das margens. O paciente evoluiu, após cinco meses, com motricidade e sensibilidade preservadas (Figura 4). Um ano após a cirurgia, a cicatriz apresentava ótimo resultado estético, demonstrando apenas certo grau de hiperqueratose, o que não acarreta prejuízo funcional ao membro (Figura 5).



**FIGURA 1:** Tumoração vegetante, com superfície verrucosa, bordas eritemato-infiltradas e bem delimitadas, localizada na porção distal da região plantar esquerda, próxima aos quarto e quinto metatarsos, de 5 x 4 x 1,5cm, dolorosa à palpação



**FIGURA 2:** Aproximação das bordas e fechamento por segunda intenção



**FIGURA 3:** Paciente quatro meses após cirurgia



**FIGURA 4:** Paciente cinco meses após nova abordagem para ampliação cirúrgica com margem de segurança de 1cm, evoluindo com motricidade e sensibilidade preservadas



**FIGURA 5:** Um ano após cirurgia: cicatriz cirúrgica com ótimo resultado estético e sem prejuízo funcional ao membro

## DISCUSSÃO

O câncer da pele não melanoma é a neoplasia maligna mais comum no Brasil e representa o tumor mais incidente em ambos os sexos.<sup>1</sup> Cerca de 80% dos casos derivam das células não queratinizadas da camada basal da epiderme, originando o CBC, e 20% correspondem ao CEC, o qual deriva da prolifera-

ração atípica dos queratinócitos suprabasais.<sup>1</sup> O CEC acomete, preferencialmente, locais de exposição solar e indivíduos com mais de 50 anos, do sexo masculino.<sup>2</sup> Está associado à imunossupressão, ulceração crônica, exposição a agentes arsenicais e ao papilomavírus humano. É frequente a origem a partir de lesões cutâneas prévias, como queratose actínica, leucoplasias e radiodermites.<sup>7,8</sup> O CEC na região plantar é infrequente e pode surgir a partir de líquen plano, micose profunda, líquen simples crônico, verruga plantar ou, mais raramente, ser metastático.<sup>3,4</sup> Pode se apresentar com diversos aspectos clínicos, tais como úlceras, nodulações ou vegetações, com crescimento exofítico de difícil cicatrização.<sup>9</sup> Para a elucidação diagnóstica são necessários estudo anatomopatológico e exames de imagem (radiografia, ressonância nuclear magnética) para determinar a extensão tumoral e o planejamento cirúrgico. O tratamento de escolha é cirúrgico, e a cicatrização da ferida operatória por segunda intenção é uma alternativa apropriada que permite ao cirurgião dermatológico alcançar excelentes resultados cosméticos. Trata-se de método simples, prático, eficaz, de baixo custo e bem aceito pelos pacientes, permitindo a vigilância do leito da ferida para reconhecimento precoce de recidivas tumorais.<sup>8,9</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde do Brasil, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2011. 118 p.
2. Shahid Majeed, Bari AU. Squamous cell carcinoma foot arising in deep mycosis. A case report. *J Surg Pak*. 2004;9:54-5.
3. Dhillon MS, Gill SS, Nagi ON, Singh DP, Mittal RL. Primary malignant and potentially malignant tumours of the foot. *The Foot*. 1992;2(1):19-26.
4. Alam M, Ratner D. Primary care: cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344(13):975-83.
5. Ribeiro MZ, Wulkan C, Paschoal FM Maciel MHM, Machado Filho CDAS. Verrucous carcinoma: a clinical-histopathologic variant of squamous cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5):619-21.
6. Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(7):902-9.
7. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control*. 2001;8(4):354-63.
8. Sinha A, Smith D, Langtry JA. Treatment of benign digit tip tumours by surgical excision and secondary intention healing with scar quality assessment by epidermal ridge patterns. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):452-4.
9. Van der Eerden PA, Lohuis PJ, Hart AA, Mulder WC, Vuyk H. Secondary intention healing after excision of nonmelanoma skin cancer of wound characteristics and final cosmetic results. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122(6):1747-55.
10. Marciel I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1524-30.

## CONCLUSÃO

O CEC no pé é raro. Pode ser primário ou metastático, e a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha. Neste relato referimos apresentação atípica de um câncer frequente, com muitos anos de evolução. Ressaltamos a importância do reconhecimento de feridas em áreas não fotoexpostas para o diagnóstico precoce e garantia do melhor prognóstico desses pacientes. ●

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**André Luiz Simião** |  ORCID 0000-0002-0246-2001

Aprovação da versão final do manuscrito. Revisão crítica do manuscrito.

**Marcela Baraldi Moreira** |  ORCID 0000-0002-7218-8407

Elaboração e redação do manuscrito

**Lívia Carolina Dela Coletta Pelliccioni** |  ORCID 0000-0002-8944-6230

Revisão crítica da literatura

**Vanessa de Sousa Mançano** |  ORCID 0000-0001-9081-0768

Elaboração e redação do manuscrito

## Relato de Caso

### Autores:

Caroline Paias Ribeiro<sup>1</sup>  
 Fabiana Oliveira da Silva<sup>1</sup>  
 Ticiane de A. Castelo Branco Diniz<sup>1</sup>  
 Mario Cezar Pires<sup>1,2</sup>  
 Neusa Yuriko Sakai Valente<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital do Servidor Público do Estado - São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Dermatologia, Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos - Guarulhos (SP), Brasil

<sup>3</sup> Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil

### Correspondência para:

Ticiane de A. Castelo Branco Diniz  
 Rua Borges Lagoa, 1755  
 Departamento de Dermatologia, 4º andar  
 Vila Clementino  
 04038-034, São Paulo - SP, Brasil  
**E-mail:** ticidiniz@hotmail.com.br

**Data de recebimento:** 23/02/2017

**Data de aprovação:** 21/08/2018

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público do Estado - São Paulo (SP), Brasil

**Suporte financeiro:** Nenhum.

**Conflito de interesse:** Nenhum.



# Metástase cutânea de carcinoma folicular de tireóide mimetizando granuloma piogênico

*Cutaneous metastasis of follicular thyroid carcinoma mimicking pyogenic granuloma*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20181031985>

## RESUMO

O carcinoma folicular de tireóide é um tumor bem diferenciado, considerado o segundo subtipo mais comum de câncer de tireóide. Sua metástase geralmente ocorre por via hematogênica, principalmente para pulmões e ossos, porém é rara quando cutânea. Relatamos caso de paciente com carcinoma folicular de tireóide há 5 anos que percebeu lesão nodular exofítica de 1cm, eritematosa, friável no couro cabeludo com 7 meses de evolução, simulando granuloma piogênico. A biópsia revelou adenocarcinoma com diferenciação glandular e material colóide no lúmen. O perfil imuno-histoquímico foi positivo para CK-7 e tireoglobulina, favorecendo o diagnóstico de metástase cutânea de neoplasia primária da tireóide.

**Palavras-Chave:** Dermatologia; Granuloma piogênico; Neoplasias; Metástase neoplásica

## ABSTRACT

*Follicular thyroid carcinoma is a well-differentiated tumor, and is considered the second most common subtype of thyroid cancer. Its metastasis usually arises hematogenously – mainly to the lungs and bones – and is considered rare when it occurs cutaneously. The authors report a case of a patient with follicular thyroid carcinoma for 5 years who noticed an erythematous, friable exophytic nodular lesion measuring 1cm on the scalp with 7 months of development, simulating a pyogenic granuloma. Biopsy analysis revealed an adenocarcinoma with glandular differentiation and colloid material in the lumen. The immunohistochemical profile was positive for CK-7 and thyroglobulin, favoring the diagnosis of cutaneous metastasis of primary thyroid neoplasia.*

**Keywords:** Dermatology; Granuloma, Pyogenic; Neoplasms; Neoplasm metastasis

## INTRODUÇÃO

O carcinoma folicular de tireóide é um tumor bem diferenciado, considerado o segundo subtipo mais comum de câncer de tireóide, seguido pelo carcinoma papilífero. Sua metástase geralmente ocorre por via hematogênica, principalmente para os pulmões e ossos, e o diagnóstico é confirmado pelo estudo histopatológico e imunohistoquímico das lesões suspeitas.<sup>1</sup>

As metástases cutâneas de carcinoma folicular de tireóide são consideradas um evento raro, e a sua ocorrência sinaliza doença avançada.<sup>2</sup> Apresentam-se como lesões eritematosas, placas purpúricas ou nódulos de crescimento lento, que podem ulcerar, em paciente com antecedente de carcinoma folicular de tireóide, geralmente com metástase óssea e/ou visceral já presentes. Na maioria dos casos, as lesões se localizam no couro cabeludo, seguido da face e pescoço, devido à intensa vascularização da derme nestes locais.<sup>3</sup>



Em virtude da semelhança clínica, especialmente quando a lesão se apresenta de forma nodular, eritematosa e friável, deve ser considerado o diagnóstico diferencial com granuloma piogênico.

Relata-se um caso de metástase cutânea de carcinoma folicular de tireóide no couro cabeludo que clinicamente simulava uma lesão de granuloma piogênico.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina de 53 anos, teve diagnóstico de carcinoma folicular de tireóide há 5 anos, tendo sido submetida a tireoidectomia total e radioiodoterapia. Porém apresentou aplasia de medula óssea após este procedimento, tendo sido contraindicadas novas sessões. Já na presença de metástases óssea, hepática e pulmonar, notou uma lesão nodular exofítica medindo cerca de 1cm, eritematosa, friável, localizada no couro cabeludo, com 7 meses de evolução (Figura 1), simulando granuloma piogênico. A biópsia revelou adenocarcinoma com diferenciação glandular com material colóide no lúmen (Figuras 2 e 3). O perfil imunohistoquímico foi positivo para CK-7 (Figura 4) e tireoglobulina (Figura 5), favorecendo o diagnóstico de metástase cutânea de neoplasia primária da tireóide.

## DISCUSSÃO

As metástases cutâneas ocorrem em 2% a 9% dos pacientes portadores de doenças malignas.<sup>2</sup> Os tumores primários que mais metastatizam para a pele são os de mama nas mulheres, e os de pulmão nos homens.<sup>4</sup> A metástase cutânea de carcinoma folicular de tireóide é considerada um evento raro,<sup>2</sup> ainda que ocorra com mais frequência do que no carcinoma papilífero de tireóide.<sup>3</sup> O local mais comumente afetado é o couro cabeludo,<sup>2</sup> podendo ocorrer também em cicatriz de tireoidectomia e na pele da região sacral.<sup>5</sup> Deve ser suspeitada na presença de lesões nodulares eritematosas ou placas purpúricas de crescimento lento, geralmente assintomáticas, em pacientes com doença avançada.<sup>3</sup> O diagnóstico se confirma pelo estudo histopatológico

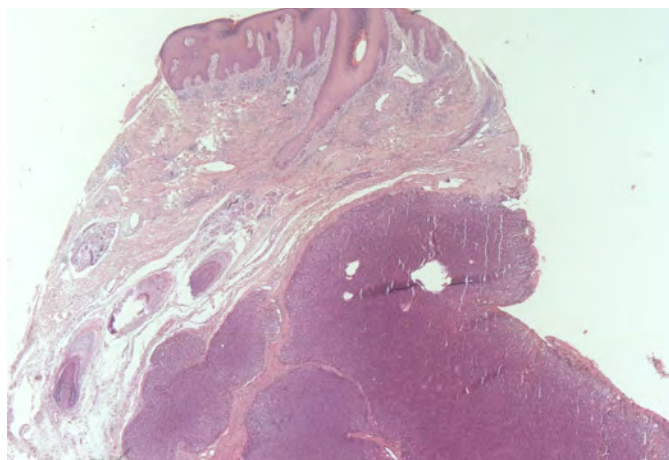


FIGURA 2: Hematoxilina & eosina (40X): adenocarcinoma com diferenciação glandular

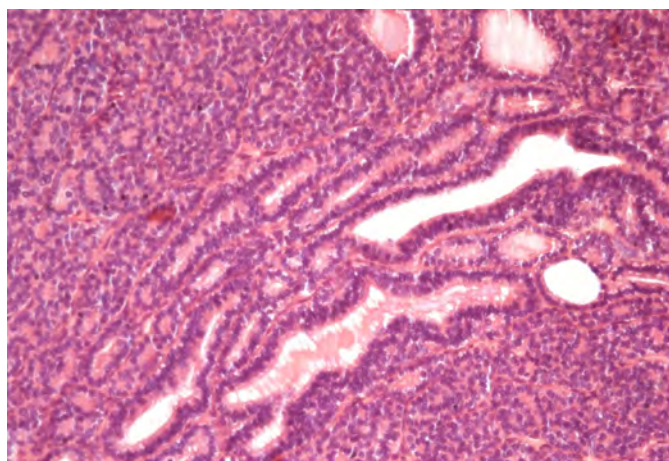


FIGURA 3: Hematoxilina & eosina (100X): material colóide no lúmen



FIGURA 1: Lesão nodular exofítica e friável no couro cabeludo

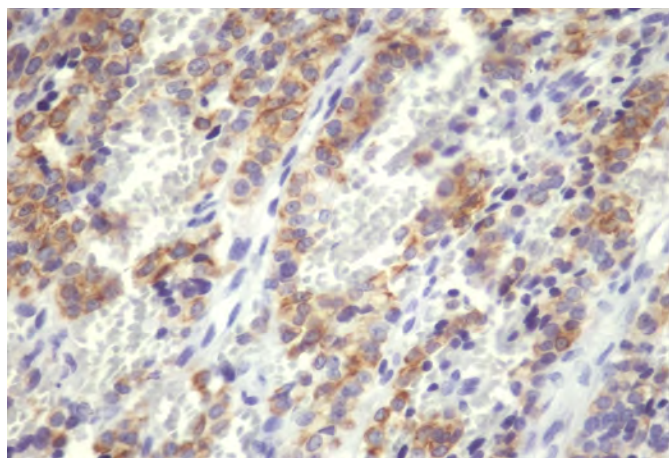
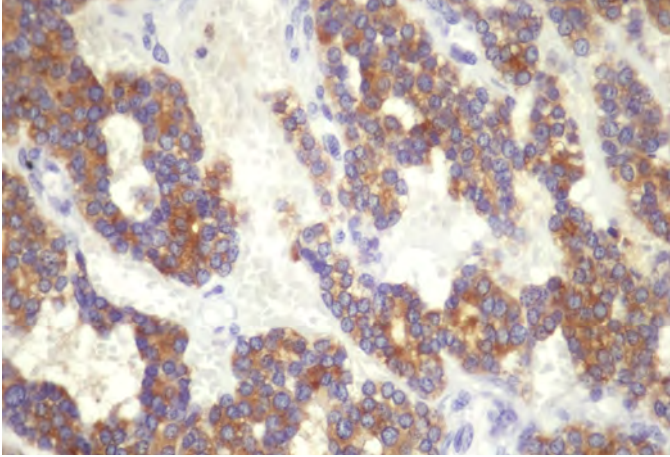


FIGURA 4: CK 7 (400X): positivo





**FIGURA 5:** Tireoglobulina (400x): positivo

e imunohistoquímico.<sup>3</sup> Quando bem diferenciada, a metástase cutânea mantém as características morfológicas do tumor primário.<sup>5</sup>

A terapêutica é baseada no tratamento da doença primária, com tireoidectomia total e radioiodoterapia. Em casos avançados, o prognóstico é limitado, em torno de 19 meses de sobrevida após a detecção da metástase cutânea.<sup>2-3</sup>

Por sua vez, o granuloma piogênico é um tumor proliferativo vascular, comum, mais encontrado em crianças, mas também em adultos, principalmente na face, mãos, lábios ou mucosa oral.<sup>6</sup> Apresenta-se como nódulo ou pápula, de crescimento rápido, usualmente solitário, de cor vermelha, por vezes com colar de escamas discreto, de fácil sangramento.

A simulação de granuloma piogênico já foi descrita no carcinoma basocelular de quirodátilo,<sup>7</sup> na metástase cutânea de carcinoma basalóide do canal anal,<sup>4</sup> no carcinoma hepatocelular<sup>8</sup> e no melanoma amelanótico<sup>9</sup> porém não encontramos relato de metástase cutânea de carcinoma folicular de tireóide simulando granuloma piogênico.


Metástase de carcinoma renal é a que mais se assemelha a granuloma piogênico,<sup>4</sup> tendo Guadalupe et al., em 2006, relatado o caso de um paciente de 80 anos de idade, com lesão nodular exofítica no couro cabeludo, medindo cerca de 1cm, vermelho-purpúrica, friável, sobre base lisa e brilhante, com 18 meses de evolução.<sup>10</sup> Foi realizada biópsia da lesão com a hipótese diagnóstica de granuloma piogênico, evidenciando à histopatologia metástase de células renais.

Considerando o caso exposto, concluímos que é relevante considerar o diagnóstico diferencial de metástase cutânea em lesões sugestivas de granuloma piogênico, as quais devem sempre serem submetidas à histopatologia, pela possibilidade de se tratarem de simuladores de granuloma piogênico, dentre os quais destacamos as metástases de neoplasias malignas. ●

## REFERÊNCIAS

1. Jehangir A, Pathak R, Aryal M, Qureshi A, Jehangir Q, Alweis R, et al. Thyroid follicular carcinoma presenting as metastatic skin nodules. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015;5(1):263-32.
2. Dahl P, Brodland DG, Goellner JR, Hay ID. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(4):531-7.
3. Márquez GA, Ferrándiz PL, Ríos-Martín JJ, Camacho MF. Cutaneous metastases on the head and neck from a papillary thyroid carcinoma, follicular variant. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2016;107(1):83-5.
4. Verardino GC, Silva RSD, Obadia DL, Gripp AC, Alves MDFGS. Rare cutaneous metastasis from a probable basaloid carcinoma of the colon mimicking pyogenic granuloma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):537-40.
5. Quinn TR, Duncan LM, Zembowicz A, Faquin WC. Cutaneous metastases of follicular thyroid carcinoma: a report of four cases and a review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(4):306-312.
6. Gupta D, Singh N, Thappa DM. Is timolol an effective treatment for pyogenic granuloma? *Int J Dermatol*. 2016;55(5):592-595.
7. Kim HS, MIN J, KIM HO, Park YM. Basal cell carcinoma of the finger resembling a pyogenic granuloma. *J Dermatol*. 2009;36(3):174-175.
8. Kubota Y, Koga T, Nakayama J. Cutaneous metastasis from hepatocellular carcinoma resembling pyogenic granuloma. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(2):78-80.
9. Rao AG, Babu VA, Koppada D, Haritha M, Chandana P, Swapna, et al. Amelanotic melanoma in the vicinity of acquired melanocytic nevi and not arising from agminated melanocytic nevi: asquerading as pyogenic granuloma. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):122.
10. Guadalupe EC, Maria EVM, Rosa MLN, Sonia TC. Scalp metastases of a renal cell carcinoma. *Skinmed*. 2016;5(3):148-50.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Caroline Paias Ribeiro** |  ORCID 0000-0002-1226-3487  
Elaboração e redação do texto

**Fabiana Oliveira da Silva** |  ORCID 0000-0002-4114-7952  
Elaboração e redação do texto

**Ticiane de Andrade Castelo Branco Diniz** |  ORCID 0000-0003-0083-5123  
Elaboração e redação do texto

**Mario Cezar Pires** |  ORCID 0000-0001-7587-8932  
Revisão crítica

**Neusa Yuriko Sakai Valente** |  ORCID 0000-0002-8065-2695  
Revisão crítica



***Surgical & Cosmetic Dermatology***

Julho / Agosto / Setembro de 2018

---

Impresso em Setembro de 2018