

Surgical & Cosmetic Dermatology

Volume 11 • Número 1 • Janeiro - Março 2019

O uso da dermatoscopia da placa ungueal e de sua borda livre auxiliando o diagnóstico do onicomatricoma

Avaliação da eficácia e segurança do microagulhamento com 5-fluorouracil para o tratamento de estrias albas: ensaio clínico randomizado duplo-cego

Responsabilidade civil e suas consequências no exercício da dermatologia

Criobiópsia na prática dermatológica



SOCIETATE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

APOIO CIENTIFICO:



Societate Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia
Publicação Trimestral

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, USA.

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

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 ● Janeiro - Março 2019 ● Volume 11 ● Número 1

Diretoria Executiva

Presidente:

Sérgio Luiz Lira Palma | PE

Vice-Presidente:

Mauro Yoshiaki Enokihara | SP

Secretária Geral:

Cláudia Carvalho Alcantara Gomes | RJ

Tesoureiro:

Egon Luiz Rodrigues Daxbacher | RJ

Primeira Secretária:

Flávia Vasques Bittencourt | MG

Segundo Secretário:

Leonardo Mello Ferreira | ES

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 dermatologia cosmética

*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 - Madrid, 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
 website: 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



©2019 Sociedade Brasileira de Dermatologia.
 Website: 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

**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

INDEXAÇÕES

- Sumários.org
(www.sumarios.org/)
- DOAJ
(<https://doaj.org/>)
- Latindex
(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>)

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A Surgical & Cosmetic Dermatology (S&CD), editada em 2009, constitui publicação médica destinada a difundir conhecimento e experiência nas áreas de Cirurgia Dermatológica, Oncologia Cutânea, Estudo de Imagens, Tecnologia em Dermatologia e Dermatologia Cosmética. É uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) que conta com o apoio da Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica e do Colégio Íbero Latino de Dermatologia, e que baseia sua política ética e editorial nas regras emitidas pelo The International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org). A revista está disponível na íntegra online e adota a política de acesso aberto. A S&CD não cobra aos autores para que submetam ou publiquem manuscritos, não havendo qualquer tipo de custo ou taxas. A revista adota também a licença de uso da Creative Commons CC BY, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/br/>.

Os manuscritos devem estar de acordo com os padrões editoriais para artigos submetidos a periódicos biomédicos estabelecidos na Convenção de Vancouver (Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas), e regras para relatos de ensaios clínicos e revisões sistemáticas (metanálises).

Serão produzidos exemplares impressos da versão em língua portuguesa, com resumos e títulos em inglês. A versão completa em língua estará disponível nos websites da SBD e da S&CD, no link: www.surgicalcosmetic.org.br.

Nomes de autores e de pareceristas são mantidos em sigilo; a revista adota o sistema de *double blind review*. Todos os artigos propostos à publicação serão previamente submetidos à revisão anônima e confidencial de no mínimo dois membros do Conselho Editorial ou dos Conselhos Nacional e Internacional de Revisores, seguindo as diretrizes do COPE (*Committee on Publication Ethics*).

Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor.

As pesquisas em seres humanos devem ter a prévia aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e obedecer aos padrões éticos da Declaração de Helsinki de 1975, revista em 2000, 2008 e 2013.

A S&CD segue o Guia para o registro e publicação de retratação e também o Guia para registro e publicação de errata elaborados pela SciELO, disponível no endereço eletrônico <http://www.scielo.org/php/level.php?lang=pt&component=56&item=57>

Os autores ao submeterem manuscrito para avaliação da revista devem garantir que o mesmo não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiro. A S&CD utiliza software antiplágio para combater o plágio acadêmico e profissional, verificando a originalidade de artigos.

PROCESSO DE AVALIAÇÃO

O processo de avaliação dos artigos submetidos à S&CD ocorre nas seguintes etapas:

- **Verificação preliminar:** a secretaria editorial verifica a consistência dos dados cadastrais e observância das normas de submissão. Se aprovados os manuscritos são direcionados para a próxima fase, o desk-review.

- **Desk-review:** nesta fase o Editor analisa o formato científico do manuscrito quanto aos objetivos, marco teórico, linguagem e metodologia, verificando o enquadramento do artigo ao escopo editorial da revista e o potencial de contribuição da pesquisa. Essa tarefa é dividida entre o editor geral e os editores adjuntos, cada qual em sua área de especialidade. Se aprovados pelos editores os artigos são direcionados para o *double blind review*.

- **Double blind review:** o artigo e demais documentos suplementares são encaminhados a pelo menos dois avaliadores, especialistas nacionais ou estrangeiros reconhecidos no assunto dos manuscritos que avaliam, e que não possuam qualquer espécie de vinculação com o trabalho em revisão.

- Após o trabalho receber os pareceres oriundos do estágio *double blind review*, o editor envia aos autores o resultado pelo sistema de submissão, que poderá referir-se a uma das três situações seguintes:

Aprovação: o artigo foi aceito para publicação e os autores deverão tomar as demais providências cabíveis, mencionadas nestas diretrizes, para que o mesmo seja publicado.

Revisão: os autores deverão realizar as adequações sugeridas, ou apresentarem as devidas argumentações para não procederem. As versões dos autores visando atender as revisões solicitadas pelos pareceristas deverão sempre ser acompanhadas de uma respectiva minuta esclarecendo as alterações atendidas e explicando as razões das não atendidas. O prazo de entrega do artigo revisado é determinado pelo editor e informado aos autores em função da revisão solicitada. Após a entrega do artigo revisado, o mesmo é novamente submetido aos pareceristas para verificação das alterações. A revisão poderá envolver várias rodadas até que se chegue ao parecer final de aprovação ou rejeição do manuscrito.

Rejeição: o artigo não foi aceito para publicação conforme justificativa apresentada pelo editor embasada na avaliação dos pareceristas, que refletem as melhorias a serem realizadas no texto.

- Cabe ao Editor, após o parecer dos avaliadores, revisar e aprovar ou recusar a versão final do trabalho. O editor e editores associados também poderão recusar os manuscritos em avaliação prévia assim que submetidos por não se encaixarem no perfil editorial da revista.

- Durante todo o processo editorial os autores podem acompanhar o status da avaliação, podendo inclusive recorrer de decisões.

*Os casos não previstos nestas diretrizes serão tratados pelo Editor-Chefe da S&CD, e pelo Conselho Editorial quando assim se fizer necessário.

ORIENTAÇÕES PARA O PREPARO DOS ARTIGOS

A preparação correta do manuscrito torna os processos de revisão e publicação mais eficientes. Assim, recomendamos alguns cuidados que podem facilitar significativamente a preparação dos manuscritos.

1. Os artigos devem ser inéditos e redigidos no idioma de origem do autor (português, espanhol ou inglês): a equipe editorial providenciará as versões necessárias. A escolha da fonte deve ser Times New Roman ou Arial, de número 12.
2. O título do trabalho deve ser curto e conciso, informado em português e inglês, com até 150 caracteres sem espaços, acompanhado de um título resumido.
3. Os resumos em português e inglês devem acompanhar o formato adequado ao tipo de artigo.
4. Os autores devem informar o nome com suas abreviações, e as suas afiliações institucionais, seguidos de cidade, estado e país. Os vínculos às instituições devem ser citados em ordem hierárquica (ex. 1º Departamento, 2º Universidade) e não são permitidas a inclusão dos mini-currículos. Quando um autor é afiliado a mais de uma instituição, cada uma deve ser identificada separadamente. Quando dois ou mais autores estão afiliados à mesma instituição, a sua identificação é feita uma única vez. É obrigatório mencionar o número ORCID, utilizado para a identificação de pesquisadores. O autor deve assumir pelo menos uma responsabilidade na elaboração do trabalho e deverá informar a contribuição de cada um na submissão. Um dos autores deve ser designado como autor correspondente, com endereço de e-mail. Deve também ser citado o local de realização do trabalho.
5. Os autores devem informar claramente se houve conflitos de interesse e suporte financeiro.
6. As palavras-chave devem ser citadas em português e em inglês (Keywords), totalizando 3 a 10 por idioma, devendo ser incluídas em todos os tipos de artigos. É recomendável que estas palavras deverão estar contidas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*) que podem ser acessados na internet.
7. O número limite de palavras para os textos deve ser obedecido segundo o tipo de artigo, e computado excluindo as referências e os resumos em português e inglês.
8. Devem ser evitadas informações introdutórias extensas e repetitivas, dando-se preferência às mais recentes, ainda não publicadas. Evite textos com repetição da mesma informação no resumo, introdução e discussão.
9. Pesos e medidas devem ser expressos no sistema métrico decimal, e temperaturas em graus centígrados.
10. Drogas devem ser mencionadas por seus nomes genéricos, seguidos da dosagem e posologia empregadas, evitando-se a citação de termos comerciais ou marcas. Descrições de quaisquer equipamentos, instrumentos, testes e reagentes devem conter o nome do fabricante e o local de fabricação.
11. De acordo com o ICMJE, apenas podem ser designados

como autores, aqueles que participaram ativamente no trabalho, podendo assim assumir a responsabilidade pública pelo seu conteúdo. Os créditos de autoria devem se basear exclusivamente em contribuições substanciais para:

a- discussão e planejamento do tema e protocolo, análise ou interpretação de dados;

b- redação do artigo ou sua crítica;

c- responsabilidade pela aprovação final para a publicação. Outras contribuições menores como sugestões de literatura, coleta e análise de dados, obtenção de financiamento, auxílio técnico na execução de rotinas, encaminhamento de pacientes, interpretação de exames de rotina e chefia de serviço ou departamento que não estejam envolvidas no estudo, não constituem critérios para autoria. e podem ser reconhecidas separadamente sob a forma de “agradecimentos”, de acordo com a decisão dos autores.

12. As referências bibliográficas devem ser listadas nas últimas páginas do artigo, e numeradas de acordo com a citação no texto (em ordem numérica seqüencial), seguindo o estilo Vancouver, como indicado pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Referências citadas em legendas de tabelas e figuras devem manter a seqüência com as citações no texto. Todos os autores devem ser citados se forem até seis; acima disso, devem ser mencionados os seis primeiros e “*et al.*”. Seguem-se exemplos dos tipos mais comuns de referências. Exemplos de citações no texto retirados do ICMJE:

a-Artigo em periódico:

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, *et al.* Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):869-75.

b-Capítulo de livro:

Reppert SM. Circadian rhythms: basic aspects and pediatric implications. In: Styne DM, Brook CGD, editors. *Current concepts in pediatric endocrinology.* New York: Elsevier; 1987. p .91-125.

c-Texto na Internet:

Ex. com autor indicado:

Fugh-Berman A. PharmedOUT [Internet]. Washington: Georgetown University, Department of Physiology and Biophysics; c2006 [cited 2007 Mar 23]. Available from: <http://www.pharmedout.org/>.

Ex. quando o autor é uma organização:

International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Recommendations on Biochemical & Organic Nomenclature, Symbols & Terminology etc. [Internet]. London: University of London, Queen Mary, Department of Chemistry; [updated 2006 Jul 24; cited 2007 Feb 22]. Available from: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/>.

d- Apresentação prévia em eventos:

Bruhat M, Silva Carvalho JL, Campo R, Fradique A, Dequesne J, Setubal A, editors. Proceedings of the 10th

Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy; 2001 Nov 22-24; Lisbon, Portugal. Bologna (Italy): Monduzzi Editore, International Proceedings Division; c2001. 474 p.

13. Ilustrações (figuras, quadros, gráficos e tabelas) devem ser referidas em ordem numérica sequencial no texto em números arábicos (exemplo: Figura 3, Gráfico 7), cabendo ao Editor suprimir as redundantes. As legendas das figuras e gráficos e os títulos e notas de rodapé das tabelas devem descrever precisamente seu conteúdo com frases curtas, porém suficientes para a compreensão ainda que o artigo não seja totalmente lido. Todos devem ser inseridos no passo correspondente a ilustrações no sistema, evitando que use o campo destinado ao texto para que não contabilizem as palavras dentro das ilustrações.
14. As figuras deverão ter resolução mínima de 300 DPI, largura mínima de 1.200 pixels com altura proporcional, e serem gravadas nos formatos JPG ou TIF. Podem ser colocadas setas ou linhas para localizar as áreas de interesse. As legendas das imagens histológicas devem especificar a coloração e o aumento. Se uma figura já foi publicada anteriormente, deverá citar a fonte original abaixo da mesma e constar nas referências. Deverão enviar à revista a permissão do detentor dos direitos autorais para a sua reprodução. No uso de figuras que identifiquem a face de pacientes será preciso autorização por escrito para divulgação (ver no site da revista o documento Autorização para uso de fotografias).
15. Quanto aos vídeos é necessário inserir legendas contendo informações como título do manuscrito, autoria, instituição e outros comentários pertinentes. No uso de imagens de pacientes, a identidade deverá ser resguardada, do contrário, será preciso anexar-lhes permissão por escrito para divulgação.
16. Os gráficos deverão ser elaborados em Microsoft Excel. As tabelas dispensam sua descrição no texto tendo a finalidade de suplementá-lo e não a de aumentá-lo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, mL etc.) figurarão no alto de cada coluna. Os pacientes devem ser identificados por números ou letras, e nunca pelos nomes, iniciais ou número de registro hospitalar.
17. O limite máximo de autores aceitável é de 5; só haverá exceção para trabalhos de maior complexidade (ex. Artigo Original, Revisão) mediante justificativa e aprovação dos editores.
18. As opiniões e declarações contidas na revista são de responsabilidade única e exclusiva de seus autores, não sendo, necessariamente, coincidentes com as da Equipe Editorial, do Conselho de Revisores ou da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Os autores deverão submeter seu manuscrito para avaliação do Conselho Editorial da revista no endereço eletrônico que se segue: <http://www.sgponline.com.br/scd/sgp/>.

Todos os documentos como Consentimento de uso para publicação (Copyright), Conflito de interesses e Autorização para publicação de fotografias estão disponíveis no site da revista e no sistema de submissão online. Estes documentos devem ser assinados por todos os autores participantes e anexados no sistema ao se submeter o manuscrito. Autorização para publicação de fotografias só se faz necessária quando identifica a face do paciente por completo. O documento de Participação no trabalho só será solicitado pelos editores se houver necessidade. Contato da revista:

A/C Surgical & Cosmetic Dermatology
Av. Rio Branco, nº 39, 18º andar.
Rio de Janeiro – RJ, Brasil.
CEP: 20090-003.
surgical@sbd.org.br

A revista aceita trabalhos inéditos e não publicados das seguintes categorias:

1 – ARTIGOS DE REVISÃO

Poderão ser aprofundados os temas específicos nas áreas de interesse da S&CD, algoritmos, compilações e estatísticas. Estes trabalhos têm formato livre, porém devem conter resumo não estruturado de até 100 palavras e conclusões ou considerações finais. Limite: texto até 6000 palavras, 10 ilustrações e 60 referências. Os artigos de revisão sistemática ou metanálises devem seguir orientações pertinentes (<http://cochrane.bireme.br>)

2 – ARTIGO ORIGINAL

É o relato de uma pesquisa investigativa original nas áreas de Cirurgia Dermatológica, Oncologia Cutânea, Tecnologia em Dermatologia e Dermatologia Cosmética. Exemplos: estudos experimentais, estudos clínicos, comparações e descrições de técnicas ou de métodos de avaliação, estudos de áreas afins (ex: estudos farmacêuticos em dermatologia cosmética). O texto deverá conter até 4000 palavras, 10 ilustrações e 35 referências e seguir o formato IMRDC (Introdução e objetivo, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão)

Resumo: deverá conter no máximo 200 palavras e ser estruturado seguindo os itens: Introdução, Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Não é permitido afirmar que os resultados ou outros dados serão apresentados ou discutidos.

Introdução: citar as razões que motivaram o estudo, descrevendo o estado atual do conhecimento sobre o tema. Utilizar o último parágrafo para especificar a principal pergunta ou objetivo do estudo, e a principal hipótese testada, se houver.

Métodos: Explicar como o estudo foi feito:

a-Tipo de estudo: descrever o seu desenho especificando a direção temporal (retrospectivo ou prospectivo), o tipo de randomização quando utilizada (pareamento, sorteio, sequenciamento, etc), se o estudo foi cego, comparativo, controlado por placebo, etc.

b- Local: indicar onde o estudo foi realizado (instituição privada ou pública), citar que a pesquisa foi aprovada pelo

Comitê de Ética em Pesquisa de sua instituição, os procedimentos de seleção, os critérios de inclusão e exclusão, e o número inicial de pacientes.

c-Procedimentos: descrever as principais características das intervenções realizadas, detalhando a técnica e lembrando que o estudo de investigação deverá ser reproduzível.

d- Descrição dos **métodos** utilizados para avaliação dos resultados.

e- Inclusão da **análise estatística** descritiva e/ou comparativa com descrição do planejamento da amostra (representativa do universo a ser estudado), a análise e os testes estatísticos e apresentação dos níveis de significância adotados. A utilização de análises estatísticas não usuais é incentivada, porém neste caso, deve-se fazer uma descrição mais detalhada da mesma.

Resultados: descrever os principais resultados que devem ser acompanhados de estimativas pontuais e medidas de dispersão (p.ex., média e erro padrão) ou de estimativas intervalares (p.ex., intervalos de confiança), bem como os níveis descritivos dos testes estatísticos utilizados (p.ex. "p-value"). Os achados também devem ser interpretados sob o ponto de vista clínico.

Discussão: enfatizar os novos e importantes resultados encontrados pelo estudo e que farão parte da conclusão. Relatar observações de outros estudos relevantes. Mencionar as limitações dos achados e as implicações para pesquisas futuras.

Conclusões: devem ser concisas e responder apenas aos objetivos propostos. A mesma ênfase deve ser dada para estudos com resultados positivos ou negativos.

3 - COMUNICAÇÕES

Artigos originais, breves, abordando resultados preliminares de novos achados de interesse nas áreas focadas pela revista. Texto com formatação semelhante ao artigo original, resumo estruturado de até 200 palavras. Limite: texto até 2000 palavras, 8 ilustrações e 15 referências.

4 – DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Abordagem de temas ou casos clínicos, em que os exames de imagens (dermatoscopia, microscopia confocal, ultrassom e outros métodos) são fundamentais no diagnóstico ou tratamento. Resumo não estruturado de até 100 palavras, texto até 1200 palavras, 6 ilustrações e 5 referências.

5 – COMO EU FAÇO?

Descrição de novas técnicas ou detalhes de técnicas. Resumo não estruturado de até 100 palavras, introdução com breve revisão de literatura, métodos, resultados, discussão e conclusão. Limite: 1200 palavras, 8 ilustrações e 30 referências.

6 – RELATO DE CASO

Descrição de casos ou serie de casos de relevância nas áreas de interesse da S&CD, com descrição de tratamentos, complicações, etc. Resumo não estruturado de até 100 palavras, introdução com revisão de literatura, métodos, resultados, discussão e conclusão, sempre que pertinentes. Limite: texto até 1200 palavras, 8 ilustrações e 30 referências.

7 – CARTAS

Comentários objetivos e construtivos sobre matérias publicadas ou notas breves. Texto até 600 palavras, 2 ilustrações, e no máximo 5 referências.

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia
 JANEIRO/FEVEREIRO/MARÇO 2019 • Volume 11 • Número 1
 ISSN:1984-5510
 Online ISSN: 1984-8773

	Artigo de Revisão / Review Articles	
	Biomodulação celular: o futuro da Dermatologia	11
	<i>Cells biomodulation: the future of Dermatology</i>	
	Carlos Roberto Antonio, Livia Arroyo Trídico	
<hr/>		
	Artigos Originais / Original Articles	
	Avaliação da eficácia e segurança do microagulhamento com 5-fluorouracil para o tratamento de estrias albas: ensaio clínico randomizado duplo-cego	19
	<i>Evaluation of the efficacy and safety of microneedling with 5-fluorouracil for the treatment of striae alba: double-blind, randomized clinical trial</i>	
	Danielle Claudino de Oliveira Costa, Ada Regina Trindade de Almeida, Maria Victoria Suarez Restrepo, Liliana Bechelli de Oliveira Torloni	
	O uso da terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila e luz do dia para tratamento de queratoses actínicas	26
	<i>The use of photodynamic therapy with methyl aminolevulinate and daylight for the treatment of actinic keratoses</i>	
	Thamiris Antonini Marçon, Beatrice Abdalla, Sílvia Arroyo Rstom, Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho, Francisco Macedo Paschoal	
	Fatores de crescimento e cicatrização: experiência em um serviço de Dermatologia	31
	<i>Growth factors and healing: experience in a Dermatology service</i>	
	Felipe Siqueira Ramos, Elisangela Manfredini Andraus de Lima, Flávia Regina Ferreira, Samuel Henrique Mandelbaum	
	Toxina botulínica para o tratamento de hidrocistomas faciais	35
	<i>Botulinum toxin for the treatment of facial hidrocystomas</i>	
	Ada Regina Trindade de Almeida, Jaqueline Guerra, Marcelo Bellini, Alessandra Romiti, Maria Victoria Suárez Restrepo	
	Responsabilidade civil e suas consequências no exercício da Dermatologia	41
	<i>Civil responsibility and its consequences for the Dermatology practice</i>	
	Valéria Maria de Souza Framil, Erika Tiemi Fukunaga, Eduardo da Costa Sá, Daniel Romero Muñoz	
	Avaliação histológica da redução do conteúdo melânico cutâneo após realização de microagulhamento na região anterior do colo	49
	<i>Histologic evaluation of the reduction of cutaneous melanin content after microneedling on the chest</i>	
	Luiza Helena Urso Pitassi, Célia Luiza Petersen Vitello Kalil, Clarissa Prieto Herman Reinehr, Valéria Barreto Campos, Christine Chaves, Stela Cignachi	
	Uso do cloridrato de lisina na profilaxia do herpes simples nos procedimentos faciais com tecnologias	55
	<i>Lysine hydrochloride use in the prophylaxis of herpes simplex in facial technology-aided procedures</i>	
	Victor Bechara de Castro, Maria Eduarda Pires, Paula Regazzi de Gusmão, Alexandre de Almeida Filippo, Manuela da Silva	
<hr/>		
	Diagnóstico por imagem / Diagnostic imaging	
	O uso da dermatoscopia da placa ungueal e de sua borda livre auxiliando o diagnóstico do onicomatricoma	59
	<i>The use of dermatoscopy of the nail plate and its free margin to aid the diagnosis of onychomatricoma</i>	
	Eckart Haneke, Nilton Di Chiacchio	

Sumário / Table of contents

	Como eu faço?/ How I do?	
	Criobiópsia na prática dermatológica	61
	<i>Criobiopsy in dermatological practice</i>	
	Rachel de Avila Coelho, Luiz Fernando de Oliveira Santana, Juliana Cristina Silva Fraga	
<hr/>		
	Relatos de Caso / Case Reports	
	Tratamento da poroqueratose actínica superficial disseminada com laser 1340-nm Nd:YAP	65
	<i>Treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with 1340-nm Nd:YAP laser</i>	
	Rodolfo Ferreira Mendonça, Lyvia Almeida Nascimento Salem, Renata Oliveira Alves, Bomi Hong, Rute Facchini Lellis, Elisete Isabel Crocco	
	Espiradenoma écrino gigante associado à síndrome de Brooke-Splieger	68
	<i>Giant eccrine spiroadenoma associated to Brooke-Splieger syndrome</i>	
	Taiane Medeiros Terra, Flavia Tandaya Grandi Miranda, Luiz Fernando Froes Fleury Junior	
	Tratamento de neurofibromatose NF-1 com laser de CO₂ – Relato de caso	72
	<i>Treatment of neurofibromatosis nf-1 with CO₂ laser - case report</i>	
	Luciane Prado Silva Tavares, Osterno Potenciano, Yasmin Pugliesi, Raissa Lelitscewa da Bela Cruz Faria, Nathalia Lelitscewa da Bela Cruz Potenciano, Lara Silva Paixão	
	Mília sobre tatuagem: tratamento conservador bem-sucedido	76
	<i>Milia over tattoo: successful conservative treatment</i>	
	Helena Reich Camasmie, Antonio Macedo D'Acri	
<hr/>		
	Carta / Letter	
	O lado negro dos clareadores cutâneos	78
	<i>The dark side of skin lightening</i>	
	Daniela Alves Pereira Antelo	

Biomodulação celular: o futuro da Dermatologia

Cells biomodulation: the future of Dermatology

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111325>

RESUMO

A evolução da Medicina tem permitido um conhecimento cada vez mais profundo de patologias e medicações envolvendo estruturas celulares e moléculas associadas. Em Dermatologia, começamos a desvendar a modulação celular associada ao uso de substâncias como a toxina botulínica, o ácido hialurônico, entre outros. Esta nova era nos permite compreender informações que vão além de uma visão macroscópica e explorar a interação celular, adquirindo-se conhecimento mais amplo para otimizar a terapêutica dermatológica.

Palavras-Chave: Biologia; Células; Dermatologia

ABSTRACT

The evolution of medicine has allowed an increasingly in-depth knowledge of diseases and medications, involving cellular structures and associated molecules. In dermatology, we begin to unveil cell modulation associated to the use of substances such as botulinum toxin, hyaluronic acid, among others. This new era allows us to comprehend information that goes beyond a macroscopic view and explore cell interaction, leading to a broader knowledge to optimize dermatologic treatment.

Keywords: Biology; Cells; Dermatology

INTRODUÇÃO

A evolução da Medicina nos últimos anos tem possibilitado o conhecimento do mecanismo de ação de patologias e medicações em níveis intra e extracelular. Em diversas áreas da Medicina, o conhecimento inicial, que estava restrito à Anatomia e a uma visão macroscópica da Fisiologia, passou a avançar para a microscopia celular, compreendendo-se melhor as estruturas intracelulares, extracelulares e diversas moléculas secretadas por partes diferentes de uma célula. O conhecimento de microambientes celulares nos permite observar a maneira como as células interagem e reagem ao ambiente externo. No entanto, muito conhecimento ainda está por vir.

Na Dermatologia, também estamos entrando em uma nova era, uma vez que começamos a desvendar a modulação celular associada ao uso de nanopartículas e substâncias biodegradáveis. Inicialmente, ao utilizar substâncias como toxina botulínica e ácido hialurônico, tínhamos como conceito básico a sua ação macroscópica, ou seja, o ácido hialurônico age ocupando o espaço e estimulando o colágeno, e a toxina atua na paralisação da musculatura por meio do bloqueio da acetilcolina na jun-

Artigo de Revisão

Autores:

Carlos Roberto Antonio¹
Livia Arroyo Trídico¹

¹ Cirurgia Dermatológica, Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência:

Pelle Medical Center
Av Arthur Nonato, 4235
Nova redentora
15090-040, São José do Rio Preto, SP
Brasil
E-mail: latridico@gmail.com

Data de recebimento: 18/01/2019

Data de aprovação: 11/02/2019

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

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



ção muscular. Hoje, entendemos que a ação dessas substâncias é muito mais ampla: envolve modulação celular, ou seja, a toxina botulínica age também no controle da inflamação, dor, prurido, entre outros, enquanto o ácido hialurônico atua além do preenchimento, pois interage com adipócitos, redes de fibra da matriz extracelular e células-tronco mesenquimais.^{1,2}

Sabemos que as células raramente estão em equilíbrio, e entender como ocorrem as mudanças celulares são questões fundamentais em Biologia Celular. Há muito para se entender sobre como as células acumulam informações sobre seu ambiente ao longo do tempo e como os estímulos externos são traduzidos molecularmente em decisões celulares. Controlar o ambiente tanto quanto possível pode ajudar a responder a essas perguntas. O trabalho futuro deve se concentrar no desenvolvimento de novas formas de rastrear e observar a dinâmica da célula por longos períodos de tempo. Além disso, deve-se notar que as mudanças não ocorrem apenas dentro das células; as células também modificam seu entorno.

Por meio desse trabalho, buscamos compreender a ação celular de substâncias muito utilizadas em Dermatologia Cosmiátrica. Com essa revisão bibliográfica, trazemos informações que irão nos permitir entender seu mecanismo de ação para muito além da visão macroscópica a fim de otimizar e ampliar sua utilização em Dermatologia e explorar maiores benefícios aos nossos pacientes.

Toxina botulínica

Sabemos que a toxina botulínica bloqueia a liberação de acetilcolina e diversos outros neurotransmissores pré-sinápticos, desativando as proteínas SNARE e trazendo aplicações terapêuticas em condições neurológicas com segurança e eficácia. A pele também interage com o sistema nervoso, e existem evidências crescentes de que o sistema neurológico participa da inflamação cutânea e cicatrização de feridas.^{3,4} Dessa forma, a toxina botulínica tem sido utilizada em diversas condições dermatológicas que incluem prevenção de cicatrizes, *flushing* facial, neuralgia pós-herpética e prurido, com ótimos resultados. O mecanismo envolvido nessas novas indicações inclui supressão de atividade dos mastócitos, inibição da substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, e liberação de glutamato.⁵

Existem evidências crescentes de que a toxina botulínica (BoNT) exibe efeitos biológicos em vários tipos de células humanas, com uma série de implicações clínicas associadas aos seus efeitos não neuronais e não musculares. Os receptores de BoNT e os alvos intracelulares não são exclusivos para a neurotransmissão. Eles foram encontrados em células neuronais e não neuronais. As células não neuronais que expressam uma ou mais proteínas ligadoras de toxina botulínica e/ou proteínas associadas ao alvo de clivagem de sinapse incluem: queratinócitos epidérmicos; células-tronco mesenquimais de tecido adiposo subcutâneo; células da mucosa nasal; células uroteliais; células epiteliais intestinais, da próstata e alveolar; linhas celulares de mama; neutrófilos; e macrófagos. O sorotipo BoNT/A também pode provocar efeitos biológicos específicos em fibroblastos dérmicos, sebócitos e células endoteliais vasculares.⁶

O uso de BoNT em cicatrizes hipertóricas e queloides tem sido associado à redução significativa do eritema, prurido, elasticidade e tamanho da cicatriz.^{7,8} O mecanismo molecular envolvido nesse processo envolve a inibição da proliferação de fibroblastos derivados do tecido da cicatriz, além da supressão da expressão de fator transformador de crescimento TGF-beta1, colágeno I e II e proteínas musculares de actina e miosina II nos fibroblastos do quelóide.^{5,9,10,11} Os sintomas de prurido e dor são aliviados com a redução da tensão na pele e nos músculos locais, liberando fibras nervosas presas na cicatriz.⁵

A prevenção de cicatrizes cirúrgicas e a melhora de sua aparência também podem ser obtidas com toxina botulínica. Um estudo realizado em pacientes com cicatrizes de tireoidectomia tratados dez dias após a cirurgia demonstrou melhora significativa em relação ao grupo tratado com solução salina 0,9% (controle).^{12,13} A ação anti-inflamatória da toxina botulínica na vascularização cutânea reduz a fase inflamatória do processo cicatricial; além disso, sua ação nos fibroblastos e na expressão de TGF-beta1 atua na melhora da aparência da cicatriz.⁵

Quanto às evidências da ação de toxina botulínica no tratamento de rosácea e *flushing* facial, sabe-se que a BoNT atua inibindo a liberação de mediadores inflamatórios, como o gene relacionado ao peptídeo de calcitonina e substância P. Sendo assim, a redução da inflamação cutânea local causa a melhora do eritema. O *flushing* também apresenta melhora devido ao bloqueio da liberação de acetilcolina dos nervos periféricos do sistema vascular cutâneo.^{14,15,16}

A neuralgia pós-herpética é uma queixa bastante comum devido à dor neuropática resultante da infecção do herpes-zóster. A toxina botulínica é uma alternativa terapêutica eficaz em relação aos principais tratamentos utilizados (anti-inflamatório, gabapentina, opioide e antidepressivos tricíclicos). O mecanismo de ação exato da BoNT em neuralgia pós-herpética ainda não é totalmente claro, porém existe a ação de um mecanismo central e periférico envolvidos. Os efeitos periféricos são associados à inibição da liberação de neuropeptídeos dos nervos periféricos nociceptivos, enquanto o sistema nervoso central atua por meio do transporte de axônios periféricos (local da aplicação) para os centrais.^{5,17,18}

O prurido, presente em diversas afecções dermatológicas, quando induzido periféricamente (prurido pruriceptivo) apresenta melhora importante com a aplicação de toxina botulínica intradérmica.¹⁹ Os mecanismos moleculares envolvidos na melhora do prurido com toxina botulínica são a estabilização de mastócitos e a inibição de sua degradação causadas pela BoNT.²⁰ Além disso, a BoNT interage com a substância P que está associada à liberação de histamina pela ativação de mastócitos e vasodilatação. O prurido periférico geralmente está acompanhado da inflamação cutânea na maioria dos casos, como dermatite atópica e psoríase. Sendo assim, a capacidade anti-inflamatória da BoNT melhora a inflamação com consequente melhora do prurido.⁵

O uso de toxina botulínica para tratar disidrose pode ser explicado por sua ação nos músculos ao redor de glândulas sudoríparas e pela inibição da liberação da acetilcolina que reduz a su-

dorese, associada à inibição da substância P que causa a redução do prurido.^{21,22} Na hidradenite, a BoNT também atua reduzindo a sudorese; consequentemente, reduz a flora bacteriana e a inflamação subsequente.²³ Na doença de Hailey-Hailey, há redução de sudorese, prurido e inflamação, também associados à inibição da acetilcolina e da substância P.⁵

Recentemente, a BoNT tem sido utilizada no controle da oleosidade da pele.^{24,25} O sebo contribui para a entrega de antioxidantes solúveis em gordura na superfície da pele e tem atividade antimicrobiana, funcionando como uma barreira cutânea. No entanto, o excesso de sebo bloqueia os poros e fornece nutrientes às bactérias, podendo resultar em inflamação da pele.⁵ O mecanismo exato da toxina botulínica na redução do sebo não está totalmente claro, mas é provável que os músculos eretores do pelo e os receptores muscarínicos locais nas glândulas sebáceas sejam alvos dos efeitos neuromodulatórios da BoNT. Sabe-se que o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) é expresso em glândulas sebáceas humanas *in vivo*, e o sinal de acetilcolina aumenta a síntese de lipídeos *in vitro* de maneira dose-dependente.²⁶

Atualmente, surgem evidências do uso de toxina botulínica no tratamento de alopecia androgenética. Para entender o mecanismo de ação envolvido, é preciso compreender que, nas áreas acometidas com rarefação capilar, há hipoxemia relativa, lentidão do enchimento capilar e níveis elevados de di-hidrotestosterona.²⁷ A conversão enzimática de testosterona em di-hidrotestosterona é oxigênio-dependente. Em concentrações baixas de oxigênio, a conversão é favorecida, levando ao aumento da queda capilar, enquanto em concentrações altas de oxigênio a conversão favorecida é de testosterona em estradiol, favorecendo a diminuição da queda capilar. Sendo assim, a aplicação de toxina botulínica no couro cabeludo reduz a pressão vascular ao reduzir o tônus da musculatura, gerando aumento do fluxo vascular local e, consequentemente, aumento de oxigênio que reduz a conversão enzimática de testosterona em di-hidrotestosterona.²⁸ Em estudo realizado por Singh *et al* (2018), 10 pacientes com alopecia androgenética foram tratados com injeções de cinco unidades de toxina botulínica em 30 pontos do couro cabeludo; 80% tiveram melhora excelente em 24 semanas. Apenas um paciente apresentou falha ao tratamento e um outro paciente apresentou resposta pobre ao tratamento, evidenciando, assim, a eficácia e segurança terapêutica da BoNT em alopecia androgenética nesse estudo-piloto.²⁹

Ácido hialurônico

Preenchedores de ácido hialurônico (HA) são amplamente utilizados na estética devido à sua eficácia, segurança, versatilidade e baixo potencial alergênico. São utilizados com o intuito de ocupar espaço físico e/ou aumentar volume, pois trata-se de material hidrofílico que também é componente natural da pele. Dessa forma, utilizamos amplamente o ácido hialurônico a fim de rejuvenescer ao preencher áreas de atrofia da pele e também em casos de reabsorção óssea, perda de elasticidade e de gordura consequentes ao envelhecimento.^{30,31}

Porém, é importante entender que a ação do ácido hialurônico é muito mais ampla do que simplesmente preencher espaços, uma vez que há evidências de interação entre ácido hialurônico com adipócitos, rede de matriz extracelular e células-tronco mesenquimais.³² Sendo assim, além de preencher, o HA possui interações celulares, atuando na biomodulação.

Independentemente da técnica de aplicação dos preenchedores de ácido hialurônico, sabe-se que são aplicados, em sua maioria, no subcutâneo.^{33,34,35} No estudo de Arlette e Trotter (2008), 16 pacientes que trataram a região do sulco nasolabial com preenchedor de ácido hialurônico e, posteriormente, foram submetidos à cirurgia micrográfica de Mohs com ressecção da pele do sulco nasolabial tiveram o material da exérese avaliado por histopatologia e em todos o ácido hialurônico estava presente no subcutâneo na espessura de 2,1+/-0,6mm (espessura média da derme de 1,04 a 1,86mm).³³

O preenchimento gera microtraumas nos adipócitos causados pelo ácido hialurônico injetado, o que gera uma reação de stress ao tecido adiposo. A fim de prevenir a ruptura dos adipócitos, ocorre estímulo de colágeno (são induzidas fibrose fibrilar pelo colágeno I e fibrose pericelular pelo colágeno IV e VI).³⁶ O stress mecânico gerado pelo preenchedor também é um dos fatores indutores de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo que irão encontrar um microambiente favorável para expansão e diferenciação, o que provavelmente explica a duração prolongada do preenchedor (até 12 meses).³²

Os adipócitos presentes no subcutâneo controlam a atividade dos fibroblastos dérmicos por meio da secreção de citocinas. Os fibroblastos dérmicos expressam receptores para adiponectina e leptina, e ambas as citocinas aumentam significativamente a produção de HA nos fibroblastos; além disso, a adiponectina estimula a produção de colágeno.³⁷ Sendo assim, a ativação de adipócitos maduros e células-tronco provavelmente contribui para os efeitos das injeções de ácido hialurônico.³²

Além disso, existe a interação entre ácido hialurônico e moléculas e receptores envolvidos em sinal de transdução. Moléculas como *aggrecan*, *versican* e *neurocan* e receptores like CD44, RHAMM e TSG6 são exemplos que ilustram o fato. Devido à sua ampla distribuição, o CD44 é considerado o receptor primário de HA na maioria das células. Em culturas de células, o HA induziu forte resposta proliferativa de fibroblastos e queratinócitos.^{38,39}

Turlier *et al* (2013) demonstraram que injeções de ácido hialurônico na pele do braço causaram o aumento de pró-colágeno, da expressão gênica de pró-colágeno I e III e do inibidor-1 da matriz metaloproteinase. Além disso, também foi observada a ativação de fibroblastos, provavelmente pelo alongamento de sua forma celular.⁴⁰ No trabalho de Wang *et al* (2007), um efeito semelhante foi observado na pele de antebraço danificada que, após tratada com ácido hialurônico, apresentou alongamento dos fibroblastos e aumento da expressão de pró-colágeno I e III e de diversos fatores de crescimento pró-fibróticos.⁴¹

Quan *et al* (2013) estudaram a pele do glúteo de pacientes idosos que foram tratados com preenchedor de ácido hialurônico. Os autores evidenciaram fibroblastos alongados adjacentes

ao depósito de preenchedor, além de três vezes a indução de fator beta de crescimento tumoral (TGF- β) e de dez vezes a indução de fator de crescimento de tecido conjuntivo em comparação ao controle. A melhora da matriz extracelular facilitou o crescimento de fibroblastos e o suporte vascular.⁴²

Ácido poli-l-láctico

O ácido poli-l-láctico (PLLA) é um polímero sintético biocompatível e biodegradável produzido por meio da fermentação de fontes agrícolas renováveis. Seu efeito clínico decorre do estímulo à neocolagênese. A neocolagênese gerada pelo ácido poli-l-láctico se deve ao estímulo de uma resposta inflamatória controlada desejada, que leva à lenta degradação do material e culmina com a deposição de colágeno no tecido. Uma vez injetado na pele, ocorre resposta inflamatória local subclínica, com recrutamento de monócitos, macrófagos e fibroblastos. Uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individualmente. À medida que o ácido poli-l-láctico é metabolizado, permanece a deposição aumentada de colágeno produzida pelo fibroblasto, com consequente aumento da espessura dérmica. A fibroplasia é, portanto, determinante dos resultados cosméticos, mas não há evidência de fibrose residual. A produção de colágeno do tipo I começa cerca de 10 dias após a aplicação e continua durante período que varia de oito a 24 meses, enquanto o produto é degradado e a resposta inflamatória subclínica esmaece.⁴³

Kim *et al* (2019) avaliaram o efeito biológico molecular do PLLA na síntese de colágeno e as vias de sinalização relacionadas por meio do cultivo de fibroblastos dérmicos humanos (Hs68) *in vitro*, os quais foram estimulados com PLLA e analisados quanto à expressão do gene do colágeno tipo I, induzida pelo polímero através de RT-PCR, Elisa e Western-Blot. Os resultados obtidos apontam que o PLLA atua diretamente nos fibroblastos dérmicos. Houve *up regulation* na expressão do gene do colágeno tipo I e na síntese de proteínas já nas primeiras 48 horas de incubação, mecanismo mediado por meio da ativação das proteínas de sinalização p38, Akt e JNK.⁴⁴

Stein *et al* (2015) avaliaram o mecanismo biológico associado ao uso de ácido poli-l-láctico por meio da caracterização do infiltrado celular e do tipo de colágeno presente em tecido tratado por ácido poli-l-láctico analisado por imunofluorescência. Macrófagos CD68 e fibroblastos CD90 foram encontrados ao redor do tecido tratado. Estruturas positivas para α SMA indicaram miofibroblastos e neovascularização. Deposição de colágeno tipo III foi detectada próxima às partículas de PLLA, e o colágeno tipo I foi encontrado na periferia dos encapsulamentos de PLLA. A expressão de mRNA para transcrição de colágeno tipo I e III, bem como para TGF- β 1, foi significativamente aumentada. Sendo assim, os autores concluíram que efeito induzido pelo PLLA é provavelmente baseado na formação de cápsulas, orquestrando macrófagos, miofibroblastos e fibras de colágeno tipo I e III.⁴⁵

Goldberg *et al* (2013) avaliaram a resposta tecidual ao PLLA em 14 pacientes submetidos à injeção de PLLA que, posteriormente, realizaram biópsia do local em três, seis e 12 meses. Em análise qualitativa e quantitativa do colágeno, foi eviden-

ciado aumento de colágeno I aos seis meses após o tratamento. A resposta inflamatória observada ao PLLA foi leve ou ausente, sendo que nenhum paciente apresentou inflamação moderada a grave nas biópsias de três, seis e 12 meses.⁴⁶

Hidroxiapatita de cálcio

Os preenchedores à base de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) são biodegradáveis e bioestimulatórios. São compostos de dois minerais presentes nos ossos e dentes (cálcio e fosfato), sendo assim biocompatíveis e não tóxicos. Seu uso foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 2006 para preenchimento facial, sendo, inicialmente, utilizado para correção de rugas moderadas e profundas e para tratamento de lipoatrofia em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana. Diante dos bons resultados com o preenchedor à base de CaHA, seu uso *off label* se expandiu para outras indicações, tais como: restauração de volume na mão envelhecida, correção das linhas de marionete, aumento de volume na região malar, zigomática e submalar, aumento labial e cicatrizes de acne. O mecanismo de ação do preenchedor de CaHA, inicialmente conhecido, envolve a distribuição de microesferas de hidroxiapatita de cálcio em gel solúvel no local na injeção, que são responsáveis por promover colagênese.⁴⁷

Zerbinat *et al* (2017) avaliaram a interação da CaHA com a matriz extracelular e as células do tecido conjuntivo. Por meio de microscopia eletrônica realizada após dois meses do preenchimento de pele de abdome com CaHA, foram evidenciados fibroblastos mais basofílicos, ricos em retículos endoplasmáticos granulosos e material filamentosos eletrodensos que corresponde aos precursores dos componentes fibrilares, principalmente colágeno, da matriz extracelular. Além disso, um complexo de Golgi bem desenvolvido estava presente, responsável pela síntese de componentes moleculares da matriz extracelular (proteoglicanos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas multiaderentes). Essas alterações estruturais evidenciam o envolvimento de fibroblastos estimulados na produção de novos componentes moleculares da matriz extracelular, com ativa renovação e remodelação do tecido conjuntivo. Esta renovação dos componentes moleculares da matriz extracelular aumenta a sustentação da pele, constituindo uma ação adicional, restauradora e fisiológica do preenchedor, estética e funcionalmente.⁴⁸

Além disso, material microgranular também foi detectado disperso no espaço da matriz intersticial, relacionado à atividade das células ao redor das microesferas de CaHA. Observações na interface entre as microesferas de CaHA e as células adjacentes, como o aumento do número de invaginações das membranas plasmáticas dessas células, demonstram importante comunicação entre preenchedor e células adjacentes. Provavelmente, existe um mecanismo celular ativo de entrega de enzimas através da superfície da membrana celular.⁴⁸

Zerbinati e Calligaro (2018) avaliaram os efeitos do preenchimento de CaHA na organização molecular de colágeno, realizando biópsia da região tratada dois meses após o procedimento. Foi evidenciado, por meio de microscopia de luz polarizada, que a injeção subdérmica de CaHA estimula a formação de colágeno novo e a remodelação dérmica, ocorrendo

a neoformação de colágeno III que é gradualmente substituído por colágeno I para suporte da estrutural ideal. Provavelmente, as microesferas de CaHa no tecido conjuntivo promovem um ambiente tridimensional para a aderência de fibroblastos, semelhante à estrutura da pele jovem, permitindo à CaHa induzir bioestimulação ao colágeno-alvo no local da injeção.⁴⁹

Ativos para contorno corporal

A queixa feminina de que a gordura nos quadris e nas coxas é mais difícil de mobilizar sempre foi frequente, porém essas observações empíricas não receberam credibilidade inicialmente. Estas observações são cientificamente confirmadas atualmente, pois entende-se que a distribuição de gordura é determinada pelos limiares lipolíticos relativos das células de gordura em diferentes localizações corporais. Sabemos que um maior número de receptores α -2 adrenérgicos é encontrado em células adiposas dos quadris e coxas das mulheres, e que esses receptores α -2 adrenérgicos inibem a lipólise. O estrogênio aumenta o número de receptores α -2 nesses locais, sendo responsável pela distribuição da gordura ginoide da mulher.^{50,51}

A redução de gordura em uma determinada área do corpo muitas vezes não é possível sob condições normais porque os estimuladores lipolíticos endógenos, como as catecolaminas, reduzem todos os limiares lipolíticos corporais no mesmo grau sem criar qualquer alteração relativa entre os depósitos.^{50,51}

Estudos recentes avaliaram fatores que regulam e afetam o processo lipolítico. Existem pelo menos três mecanismos gerais pelos quais a lipólise pode ser aumentada: inibição da fosfodiesterase ou do receptor de adenosina; ativação do receptor β -adrenérgico ou inibição do receptor α -2. Estes mecanismos embasam a mesoterapia lipolítica.^{51,52}

Além da estimulação lipolítica para aumento de lipólise, outro mecanismo pode ser utilizado para lipólise: a destruição de células adiposas utilizando-se um detergente (mesoterapia ablativa). Esta técnica é geralmente realizada usando-se substâncias como fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio.^{51,52}

A seguir, iremos relatar o mecanismo de biomodulação de substâncias utilizadas para melhora do contorno corporal por meio de lipólise:

L-carnitina: aminoácido que age como cofator essencial no metabolismo dos ácidos graxos, diminuindo o triglicérides e colesterol total, melhorando o metabolismo lipídico. Aumenta o transporte dos ácidos graxos para o interior das mitocôndrias, onde ocorre o processo de beta-oxidação (quebra da gordura). A sua falta impede que esse transporte ocorra.⁵⁰

Caféina benzoica: induz a lipólise por meio da inibição da fosfodiesterase, o que gera um aumento da adenosina monofosfato cíclica (AMPc), transformando-a em uma forma inativa, o 5'AMPc. O AMPc ativa a enzima proteinoquinase A e, conseqüentemente, a enzima lipase hormônio sensível (LHS), induzindo a lipólise por meio da mobilização de ácidos graxos e glicerol. Também aumenta as catecolaminas (epinefrina) ativando o sistema nervoso simpático.⁵⁰

Silício orgânico: componente natural, ingerido na dieta, com papel importante nos ossos e no tecido conjuntivo, sendo

que, em altas doses, beneficia ainda mais esses tecidos. Estudos avaliaram o estímulo desse ativo quando associado a composto antioxidante revelando o aumento na expressão do RNAm da enzima ácido hialurônico sintetase tipo 2 (HAS2 - responsável pela produção de ácido hialurônico), do colágeno e da elastina. Sendo assim, o silício passou a ser recomendado como uma forma de suplemento, além de ser usado na mesoterapia podendo ser utilizado sozinho ou em associação com outros ativos contribuindo não só para gordura localizada e flacidez, mas também para o rejuvenescimento facial.^{50,53}

Crisina: é um flavonoide extraído da planta *Passiflora caerulea*. Apresenta propriedades anti-inflamatórias vinculadas aos flavonoides, com a atividade adicional de potente inibidora da enzima aromatase. A aromatase é a enzima responsável pela conversão de testosterona em estrógeno ou DHT, está presente em adipócitos e pré-adipócitos, influenciando na distribuição do tecido adiposo. Dessa forma, é indicada no tratamento da celulite e gordura localizada, reduzindo processo inflamatório, e na melhora do retorno venoso, auxiliando a drenagem de edemas.^{50,51}

Mesoglicano: complexo polissacarídeo sulfatado, inicialmente utilizado em transtornos vasculares associados ao risco trombótico. Atua inibindo a proliferação de células musculares lisas da camada íntima do endotélio, estimulando a enzima lipase lipoproteica e inibindo a adesão plaquetária, agindo assim como antiaterogênico. Possui ação antitrombótica pela ativação da antitrombina III e do cofator heprínico II. Reduz a permeabilidade capilar e apresenta ainda ação fibrinolítica pela indução da fibrinólise sistêmica por meio da estimulação do ativador tecidual de plasminogênio, reduzindo os processos fibróticos. Este mecanismo fibrinolítico é o responsável por sua aplicação na medicina estética no tratamento de celulite, pois permite a dissolução dos nódulos que causam a deformação da pele.^{50,51}

Desoxicolato de sódio: é um sal derivado de ácidos biliares que tem ação lipolítica sobre os adipócitos. Age rompendo a membrana celular dos adipócitos e emulsionando a gordura liberada, possibilitando sua excreção. É capaz de promover a lise celular destruindo irreversivelmente a membrana dos adipócitos, o que justifica sua maior ação no tecido adiposo quando comparado aos outros tecidos.⁵⁴

Fosfatidilcolina: é um extrato derivado da soja com diferentes funções como: emulsificação de gordura por meio da ativação das enzimas hepáticas (lipases), quebrando-as em ácidos graxos e glicerol; diminuição da fibrose hepática e do acúmulo de gordura; regulação do metabolismo do colesterol, pois favorece a captação e o transporte de colesterol para o fígado, reduzindo os níveis de LDL e triglicérides e aumentando HDL. Além disso, é o principal fosfolípido da membrana celular, com importante efeito na apoptose celular, e um precursor da Ach, o qual, quando em maior concentração, diminui a flacidez e o tônus muscular.^{50,55}

Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um inibidor da plasmina usado para prevenir a fibrinólise a fim de reduzir a perda sanguínea. É um derivado sintético do aminoácido lisina, exercendo seu

efeito ao bloquear reversivelmente os sítios de ligação da lisina na molécula de plasminogênio, inibindo, assim, o ativador do plasminogênio (PA) de converter o plasminogênio em plasmina. Em Dermatologia, tem sido usado no tratamento de melasma em várias formas de administração: oral, tópico e injeção intradérmica. Embora o plasminogênio também exista nas células basais epidérmicas humanas e se saiba que os queratinócitos humanos cultivados produzem PA, há uma justificativa básica de que o ácido tranexâmico possa afetar as funções e interações dos queratinócitos.⁵⁶

A radiação ultravioleta (UV) induz a síntese de ativador de plasminogênio e aumenta a atividade da plasmina nos queratinócitos. Como resultado da atividade da plasmina, há a liberação intracelular do ácido araquidônico, um precursor dos prostanoídes, e aumento do hormônio estimulante alfa-melanócito. Estas duas substâncias podem ativar a síntese de melanina. Portanto, considera-se que a atividade antiplasmina do ácido tranexâmico seja o principal mecanismo do efeito clareador desse agente.⁵⁶

Precusores da fosfolipase secretora ativada pela plasmina participam da produção de ácido araquidônico que é precursor de prostaglandinas E2 e leucotrienos LK, envolvidos na melanogênese. A plasmina também participa da liberação de fator básico de crescimento de fibroblastos (FGF), que é potente fator de crescimento de melanócitos. Assim, acredita-se que o ácido tranexâmico iniba a atividade de plasmina no queratinócito ativada pela radiação UV, impedindo a ligação do plasminogênio ao queratinócito, resultando em capacidade diminuída de produção de prostaglandinas e subsequente redução da melanogênese.⁵⁷

Além disso, o ácido tranexâmico é semelhante à tirosina em parte de sua estrutura, podendo inibir competitivamente a atividade da enzima tirosinase. Em cultura de melanócitos, houve redução significativa da atividade da tirosinase, da proteína relacionada à tirosinase TRP1/2 e do conteúdo de melanina em 48 horas após acréscimo de ácido tranexâmico no meio de cultura irradiado com UVB.⁵⁸

No estudo de Kim *et al* (2016), demonstrou-se a supres-

são do fator parácrino melanogênico ET-1 com o ácido tranexâmico, que se encontra aumentado em pacientes com melasma. A ET-1, que se acredita ser secretada pelos queratinócitos, é um fator melanogênico bem conhecido que induz a pigmentação e a resposta bronzeadora à radiação.⁵⁹

Relatos da literatura também sugerem que o ácido tranexâmico reduz o eritema na pele do melasma, pois está associado a um número reduzido de vasos na derme; sendo assim, o efeito antiangiogênico do ácido tranexâmico também é considerado. O número de vasos e a expressão do fator vascular de crescimento endotelial encontram-se reduzidos após o uso de ácido tranexâmico.⁵⁹

Os mastócitos estão relacionados a várias alterações histológicas associadas ao melasma. A radiação UV repetitiva aumenta o número de mastócitos e triptase de mastócitos, e a triptase degrada o colágeno tipo IV. Os mastócitos também desempenham um papel importante no desenvolvimento da elastose solar, uma das características histológicas do melasma. O conteúdo de elastina na pele exposta à radiação UV se correlaciona com a contagem de mastócitos. Além disso, camundongos deficientes em mastócitos não desenvolvem elastose solar após radiação UV repetitiva. Além disso, os mastócitos também podem induzir a proliferação vascular secretando vários fatores angiogênicos, como VEGF, FGF-2 e fator beta de crescimento transformador. O ácido tranexâmico foi capaz de reduzir a atividade e o número de mastócitos em pacientes com melasma.⁶⁰

CONCLUSÃO

A compreensão de mecanismos envolvidos na biomodulação celular é fundamental para entender o uso de substâncias em Dermatologia com um olhar mais amplo. O que sabemos até o momento é muito pouco diante da magnitude que envolve a biomodulação, um campo com descobertas recentes e crescentes. Dessa forma, por meio dessa revisão, buscamos trazer informações sobre essa nova forma de compreender a Dermatologia: biomodulação. ●

REFERÊNCIAS

1. Antonio CR, Antonio JR, Trídico LA, Fernandes TEA. Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(3):268-76.
2. Wollina U. Midfacial rejuvenation by hyaluronic acid fillers and subcutaneous adipose tissue - A new concept. *Medical Hypotheses*. 2015;84(4):327-30.
3. Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmeiz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol*. 2003;139(11):1479-88.
4. Ansel JC, Kaynard AH, Armstrong CA, Olerud J, Bunnett N, Payan D. Skin-nervous system interactions. *J Investig Dermatol*. 1996;106(1):198-204.
5. Kim YS, Hong ES, Kim HS. Botulinum Toxin in the Field of Dermatology: Novel Indications. *Toxins (Basel)*. 2017;9(12):E403.
6. Grando SA, Zachary CB. The non-neuronal and nonmuscular effects of botulinum toxin: an opportunity for a deadly molecule to treat disease in the skin and beyond. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1011-9.
7. Elhefnawy AM. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(3):279-83.
8. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(5):275e-7e.
9. Xiao Z, Zhang M, Liu Y, Ren L. Botulinum toxin type A inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. *Aesthet Plast Surg*. 2011;35(5):802-7.
10. Chen M, Yan T, Ma K, Lai L, Liu C, Liang L, et al. Botulinum toxin type A inhibits alpha-smooth muscle actin and myosin II expression in fibroblasts derived from scar contracture. *Ann Plast Surg*. 2016;77(3):e46-9.
11. Jeong HS, Lee BH, Sung HM, Park SY, Ahn DK, Jung MS, et al. Effect of botulinum toxin type A on differentiation of fibroblasts derived from scar tissue. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(2):171e-8e.
12. Kim YS, Lee HJ, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: A split-scar, double-blind, randomized controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2014;22(5):605-12.
13. Gassner HG, Brissett AE, Otleigh CC, Boahene DK, Boggust AJ, Weaver AL, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1023-8.
14. Carmichael MM, Dostrovsky JO, Charlton MP. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *Pain*. 2010;149(2):316-24.
15. Kellogg Jr DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Phys*. 2006;100(5):1709-18.
16. Kellogg Jr DL, Pergola PE, Piest KL, Kosiba WA, Crandall M, Johnson JM. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ Res*. 1995;77(6):1222-8.
17. Ding XD, Zhong J, Liu YP, Chen HX. Botulinum as a toxin for treating post-herpetic neuralgia. *Iran Public Health*. 2017;46(5):608-11.
18. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: A parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(10):857-64.
19. Akhtar N, Brooks P. The use of botulinum toxin in the management of burns itching: Preliminary results. *Burns*. 2012;38(8):1119-23.
20. Park TH. The effects of botulinum toxin A on mast cell activity: Preliminary results. *Burns*. 2013;39(4):816-7.
21. Humm AM, Pabst C, Lauterburg T, Burgunder JM. Enkephalin and aFGF are differentially regulated in rat spinal motoneurons after chemodenervation with botulinum toxin. *Exp Neurol*. 2000;161(1):361-72.
22. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K, Aoki S, Mukuno K, et al. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44(2):106-9.
23. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(5):1575-6.
24. Min P, Xi W, Grasseti L, Trisliana Perdanasari A, Torresetti M, Feng S, et al. Sebom production alteration after botulinum toxin type A injections for the treatment of forehead rhytides: A prospective randomized double-blind dose-comparative clinical investigation. *Aesthet Surg J*. 2015;35(5):600-10.
25. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin. *Dermatol Surg*. 2013;39(3 pt 1):443-8.
26. Li ZJ, Park SB, Sohn KC, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, et al. Regulation of lipid production by acetylcholine signalling in human sebaceous glands. *J Dermatol Sci*. 2013;72(2):116-22.
27. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):246e-8e.
28. Campanati A, Martina E, Giuliadori K, Consales V, Bobyr I, Offidani A. Botulinum Toxin Off-Label Use in Dermatology: A Review. *Skin Appendage Disord*. 2017;3(1):39-56.
29. Singh S, Neema S, Vasudevan B. A Pilot Study to Evaluate Effectiveness of Botulinum Toxin in Treatment of Androgenetic Alopecia in Males. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10(3):163-7.
30. Goldman A, Wollina U. Facial rejuvenation for middle-aged women: a combined approach with minimally invasive procedures. *Clin Interv Aging*. 2010;5:293-9.
31. Burgess CM. Principles of soft tissue augmentation for the aging face. *Clin Interv Aging*. 2006;1(4):349-55.
32. Wollina U. Midfacial rejuvenation by hyaluronic acid fillers and subcutaneous adipose tissue—a new concept. *Med Hypotheses*. 2015;84(4):327-30.
33. Arlette JP, Trotter MJ. Anatomical localization of hyaluronic acid filler material injected into nasolabial fold: a histologic study. *Dermatol Surg*. 2008;34(Suppl 1):S56-62.
34. Greco TM, Eelenitsas R. Localization and histological characterization of injected hyaluronic acid in excised nasolabial fold tissue. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(4):399-404.
35. Wortsman X, Wortsman J, Orlandi C, Cardenas G, Sazunic I, Jemec GB. Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):292-301.
36. Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells—basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells*. 2007;25(4):818-27.
37. Ezure T, Amano S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. *Biofactors*. 2007;31(3-4):229-36.
38. Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater*. 2013;9(7):7081-92.
39. Wohlrab J, Wohlrab D, Neubert RH. Comparison of noncross-linked and cross-linked hyaluronic acid with regard to efficacy of the proliferative activity of cutaneous fibroblasts and keratinocytes in vitro. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12(1):36-40.
40. Turlier V, Delalleau A, Casas C, Rouquier A, Bianchi P, Alvarez S, et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci*. 2013;69(3):187-94.

41. Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in hotodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):155-63.
42. Quan T, Wang F, Shao Y, Rittié L, Xia W, Orringer JS, et al. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):658-67.
43. Haddad A, Kadunc BV, Guarnieri C, Noviello JS, Cunha MG, Parada MB. Current concepts in the use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(1):60-71.
44. Kim SA, Kim HS, Jung JW, Suh SI, R YW. Poly-L-lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the p38 MAPK pathway. *Ann Dermatol*. 2019;31(7):97-100.
45. Stein P, Vitavska O, Kind P, Hoppe W, Wieczorek H, Schürer NY. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci*. 2015;78(1):26-33.
46. Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg*. 2013;39(6):915-22.
47. Pavicic T. Calcium hydroxylapatite filler: an overview of safety and tolerability. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(9):996-1002.
48. Zerbinati N, D'Este E, Parodi PC, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(5):389-96.
49. Zerbinati N, Calligaro A. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picosirius red staining and circularly polarized microscopy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:29-35.
50. Kutlubay Z. Evaluation of mesotherapeutic injections of three diferente combinations of lipolytic agents for body contouring. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(4):142-53.
51. Vanzin SB, Camargo CP. Entendendo ativos coadjuvantes no tratamento da celulite e gordura localizada. Entendendo cosmecêuticos: diagnósticos e tratamentos. 2. ed. São Paulo: Santos, 2011. p. 299.
52. Herreros FO, Moraes AM, Velho PE. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):96-101.
53. Deglesne PA, Arroyo R, Fidalgo López J, Sepúlveda L, Ranvea E, Deprez P. In vitro study of RRS® Silisorg CE Class III medical device composed of silanol: effect on human skin fibroblasts and its clinical use. *Med Devices (Auckl)*. 2018;11:313-320.
54. Shridharani SM. Early Experience in 100 Consecutive Patients With Injection Adipocytolysis for Neck Contouring With ATX-101 (Deoxycholic Acid). *Dermatol Surg*. 2017;43(7):950-958
55. Perez Atamoros FM, Alcalá Perez D, Asz Sigall D, Ávila Romay AA, Barba Gastelum JA, de la Peña Salcedo JÁ, et al. Evidence-based treatment for gynoid lipodystrophy: A review of the recent literature. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(6):977-83.
56. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*. 2017;30(3).
57. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12(1):57-66.
58. Seong JS, Sung HC, Wan IC, Jung MS, Ro SW, Kim MN. Effect of Trans-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic acid on the proliferation and melanization in cultured normal human melanocytes. *Ann Dermatol* 2007;19(2):60-7.
59. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016 ;41(5):480-5.
60. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):1035-9.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

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

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Lívia Arroyo Trídico |  ORCID 0000-0002-7743-4195

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Avaliação da eficácia e segurança do microagulhamento com 5-fluorouracil para o tratamento de estrias albas: ensaio clínico randomizado duplo-cego

Evaluation of the efficacy and safety of microneedling with 5-fluorouracil for the treatment of striae alba: double-blind, randomized clinical trial

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111272>

RESUMO

Introdução: Estrias são um desafio cotidiano ao dermatologista. Na busca por terapias alternativas, surgem o 5-fluorouracil (5-FU) e o microagulhamento ao associarem as seguintes propriedades: inibir fibrose, estimular renovação do colágeno e induzir pigmentação da pele.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança do 5-FU, isolado ou associado ao microagulhamento, no tratamento das estrias albas.

Métodos: Estudo duplo-cego comparativo, durante 180 dias, entre três grupos: Grupo A - microagulhamento e 5-FU; Grupo B - 5-FU intralesional; e Grupo C - microagulhamento sem medicação. Mensurou-se a melhora por meio de uma escala numérica de coloração da pele, considerando-se resultados positivos aqueles com redução da discrepância entre a cor da pele adjacente e a da estria. Avaliou-se também a satisfação do paciente e a irritação com cada técnica.

Resultados: Grupo A obteve 10% de melhora clínica excelente; 10%, muito boa; e 60%, leve. No grupo B, nenhuma paciente teve melhora excelente ou muito boa. Já no grupo C, observaram-se 20% de melhora clínica muito boa e 70% de melhora leve.

Conclusões: Todas as técnicas apresentaram algum grau de melhora das lesões. Assim, propõem-se novos estudos comparando-se as três técnicas, com amostra mais ampla, para avaliar se maior número de sessões resultaria em resultados mais expressivos.

Palavras-Chave: Estrias de Distensão; Fluoruracila; Técnicas cosméticas; Terapêutica

ABSTRACT

Introduction: Stretch marks are an everyday challenge to the dermatologist. In the search for alternative therapies, we find 5-fluorouracil (5-FU) and microneedling for associating the following properties: inhibition of fibrosis, stimulation of collagen renovation and induction of skin pigmentation.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of 5-FU, in isolation or associated to microneedling, for the treatment of white stretch marks (striae alba).

Methods: Comparative, double-blind study over 180 days, between 3 groups: Group A: microneedling and 5-FU; Group B intralesional 5-FU and Group C microneedling without medication. We measured improvement through a numerical scale of skin coloration, considering positive results those with reduction of the discrepancy between the adjacent skin and the stretch mark. We also evaluated patient satisfaction and irritation with each technique.

Results: Group A achieved 10% of excellent clinical improvement, 10% very good and 60% mild. In group B, none of the patients had excellent or very good improvement. In group C, there was 20% of very good clinical improvement and 70% of mild.

Conclusions: All techniques showed some degree of improvement of the lesions. Therefore, we propose new studies comparing all three techniques, with a larger sample, to evaluate if more treatments would result in better results.

Keywords: Cosmetic Techniques; Fluorouracil; Striae Distensae; Therapeutics

Artigo Original

Autores:

Danielle Claudino de Oliveira Costa¹
Ada Regina Trindade de Almeida²
Maria Victoria Suarez Restrepo³
Liliana Bechelli de Oliveira Torloni¹

¹ Clínica Dermatológica, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

² Ambulatório de Cosmiatria, Clínica Dermatológica, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

³ Ambulatório de Psoríase, Clínica Dermatológica, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Danielle Claudino de Oliveira Costa
Rua Castro Alves, nº 60 - 5º andar - sala 52 - Aclimação
01532-000, São Paulo, SP
Brasil
E-mail: daniellecosta2@hotmail.com

Data de recebimento: 22/10/2018

Data de aprovação: 04/01/2019

Trabalho realizado na instituição: Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

As estrias são cicatrizes lineares dérmicas associadas à atrofia epidérmica.¹ Trata-se de uma condição clínica comum, com prevalência de até 80% na população, sendo 2,5 vezes mais frequente no sexo feminino.² Apesar da alta prevalência, pouca atenção é dada a essa afecção devido à ausência de repercussão clínica. No entanto, representa uma importante causa de preocupação cosmética, estresse psicológico e social.^{1,2}

A fisiopatologia ainda é desconhecida, mas são citados fatores endócrinos, genéticos e o estiramento da pele como precipitantes.³ Acredita-se que a distensão mecânica da pele gere ruptura das fibras elásticas dérmicas. Os fibroblastos locais não conseguem restabelecer os componentes da matriz extracelular, e a organização desordenada das fibras colágenas e elásticas contribui para a aparência atrófica da estria.^{3,4}

Diante da multiplicidade de fatores etiológicos envolvidos, a literatura é divergente e ampla acerca de seu tratamento. Entre as terapêuticas, as mais indicadas são medicamentos tópicos (ácido retinoico, cremes hidratantes, ácido glicólico em aplicação diária e/ou *peelings*), fototerapia combinada UVB/UVA1, *lasers*, microdermoabrasão, radiofrequência, intradermoterapia e microagulhamento.^{5,6} Ressalta-se que as opções existentes são geralmente de alto custo e requerem tempo prolongado de tratamento.⁵

O microagulhamento utiliza um sistema de microagulhas aplicado à pele com o objetivo de gerar múltiplas micropuncturas, longas o suficiente para atingir a derme. A injúria estimularia a expressão de vários fatores de crescimento na pele (fator vascular de crescimento endotelial, fator de crescimento do fibroblasto e fator de crescimento da epiderme) e a síntese de colágenos tipo I e III que promovem o remodelamento da matriz extracelular.^{6,7}

Desta forma, o microagulhamento tem um amplo espectro de indicações quando o objetivo é o estímulo da produção de colágeno. Diversos estudos demonstram que esta técnica é eficaz no tratamento de rugas finas e médias, flacidez cutânea, rejuvenescimento facial e na correção de cicatrizes bem como na melhoria de estrias recentes e antigas.^{6,7,8}

O 5-fluorouracil (5-FU) é um análogo da pirimidina que atua inibindo a atividade da enzima sintetase de timidilato sintetase, catalisadora da metilação de ácido deoxiuridílico a ácido timidílico, interferindo na síntese do DNA. Baseando-se nesta propriedade, esta medicação é amplamente utilizada no tratamento tópico de queratoses actínicas, carcinomas basocelulares e verrugas planas, sendo a infiltração intralesional indicada no tratamento de queloides, cicatrizes hipertróficas e contraturas.^{9,10,11} Ademais, este fármaco reduz o risco de fibrose cicatricial excessiva porque inibe a proliferação de fibroblastos e, devido a esta característica, é empregado em várias cirurgias como, por exemplo, de glaucoma e no reparo de tendões.¹²

Além disso, obtiveram-se por estudos experimentais informações relevantes sobre o impacto biológico desta medicação nos melanócitos. Na presença de baixa concentração de 5-FU, os queratinócitos são seletivamente destruídos no prazo de três semanas, enquanto os melanócitos continuam a se multiplicar e formam pigmento.¹³ Apoiando-se neste e em outros estudos, o 5-FU é utilizado também no tratamento de vitiligo.¹⁴

Segundo Fulton *et al*, cicatrizes hipopigmentadas podem repigmentar após remoção mecânica da fibrose dérmica.^{15,16} Por conseguinte, Arbache *et al* descreveram a repigmentação de hipomelanose gutata idiopática após tratamento com microagulhamento associado ao 5-FU. Com o auxílio de biópsias, verificou-se também que, após o procedimento, houve aumento do número de melanócitos, eliminando-se a possibilidade de hiperpigmentação pós-inflamatória.¹⁷

Não existem publicações prévias citando o 5-fluorouracil intralesional ou associado ao microagulhamento no tratamento de estrias albas. Entretanto, este medicamento é utilizado com sucesso na terapêutica de cicatrizes, que têm características anatomopatológicas similares às estrias, além de estimular os melanócitos a produzirem pigmento. Assim, baseando-se nestas propriedades, optou-se por esta droga na intenção de melhorar os aspectos clínicos das estrias albas, reduzindo o contraste entre a pele adjacente e a pele afetada.

Desta forma, este estudo-piloto foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança da associação entre as duas técnicas para o tratamento das estrias albas, comparando-a com cada técnica isolada.

METODOLOGIA

Delineamento

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. Foram selecionadas 18 pacientes, fototipos III, IV e V, com estrias albas localizadas em ambos os glúteos, atendidas na Clínica de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, em dezembro de 2016, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídas as pacientes que receberam tratamento prévio para estrias nos últimos seis meses, que tivessem presença de malignidades, infecção cutânea e história pessoal de queloides, as grávidas e lactantes, aquelas com história de alergia ou hipersensibilidade ao 5-fluorouracil e aquelas em uso de retinoides sistêmicos, corticoides tópicos ou sistêmicos e imunossupressores.

Randomização

Os glúteos direito e esquerdo das participantes foram randomizados e alocados em três grupos: grupo A (tratamento com microagulhamento e 5-fluorouracil), grupo B (tratamento com 5-fluorouracil intralesional) e grupo C (microagulhamento sem medicação). A lista de randomização foi revelada apenas à investigadora responsável por aplicar a técnica, e os critérios de melhora foram avaliados por um observador cego.

Descrição das técnicas

Em cada glúteo, foi selecionada uma área de 10cm², com maior densidade de estrias, para realização dos métodos de tratamentos. Na mesma paciente, a área foi simétrica bilateralmente; apenas o local variou de paciente para paciente.

Todas as técnicas foram realizadas apenas uma vez com anestésico tópico. Nos grupos que receberam 5-FU foi aplicada dose máxima de 150mg (3ml) por região.

No grupo A, utilizou-se uma caneta elétrica com ponta multiagulhada (cinco agulhas), Dermógrafo Dermo Mag (Registro Anvisa nº 80815530001), que era mergulhada em um recipiente estéril contendo 5-FU, absorvendo o produto por capilaridade, e usada para provocar micropuncturas ao longo da estria. A caneta era mergulhada no recipiente e daí de volta para a estria, várias vezes, até que toda a extensão da lesão apresentasse um orvalho sangrante e aspecto purpúrico.

O grupo B foi tratado com a injeção do 5-FU ao longo da estria, na derme, através de múltiplas puncturas (0,1ml por punção) com intervalo de 1cm, usando-se seringas de insulina (1ml) com agulhas de 30G. Já no grupo C, a mesma caneta foi utilizada para provocar múltiplas micropuncturas ao longo da estria, sem adição do medicamento ao local, mantendo-se o mesmo *endpoint* do primeiro grupo.

Visitas

O estudo envolveu cinco visitas, nos dias zero, dois, 30, 90 e 180. No dia zero, foram aplicadas as técnicas selecionadas e foi feito o registro fotográfico antecedendo o procedimento, assim como nas visitas intermediárias. No dia 180, foi realizada a avaliação da eficácia e da satisfação da paciente com o tratamento.

Variáveis analisadas

Avaliação clínica das lesões em relação à pele adjacente:

Na área selecionada, a estria recebeu uma numeração, e a área cutânea vizinha sem lesão recebeu outro número, baseando-se em uma escala numérica de coloração da pele (Figura 1). A diferença entre os dois números indicava a discrepância de tonalidade entre a pele sã e a pele lesada (estria alba). Resultados positivos foram considerados quando houve redução na diferença entre os dois números iniciais e foram analisados da seguinte forma:

Excelente: a estria atingiu o mesmo tom da pele normal adjacente.

Muito bom: a estria atingiu um ponto abaixo do tom da pele normal adjacente.

Bom: a estria atingiu dois pontos abaixo do tom da pele normal adjacente.

Leve: atingiu menos que dois tons abaixo do tom da pele normal adjacente.

Sem melhora: permaneceu igual ao início.

Piora: atingiu um ou mais tons abaixo da coloração inicial da estria (hipopigmentação).

Hiperpigmentação: atingiu um ou mais tons acima do tom da pele normal adjacente.

Avaliação da melhora pelo paciente

A participante respondeu à seguinte pergunta: como você qualifica o resultado do tratamento realizado em cada glúteo? As pacientes poderiam responder se foi muito bom, bom, leve, sem melhora ou pior.

Avaliação dos parâmetros de irritação subjetivos

Os parâmetros de ardor, prurido e eritema foram avalia-

dos pela participante da pesquisa juntamente com a investigadora, por meio de uma escala que varia de zero a três, considerando-se o menor valor como ausência de sintoma e o maior valor como sintoma grave.

Análise estatística

Foi realizada análise exploratória por meio de médias, frequências e porcentagens. Os resultados foram comparados por meio do teste qui-quadrado ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido do procedimento de comparações múltiplas de Dunn. Foi considerado o nível de 5% de significância.

RESULTADOS

Neste estudo, 15 pacientes concluíram o protocolo e foram avaliadas de acordo com o tratamento recebido. As três participantes excluídas do protocolo não compareceram às visitas programadas. Foi utilizado um delineamento em blocos incompletos balanceados, ou seja, cada tratamento foi aplicado em dez glúteos (direito ou esquerdo).

A faixa etária das participantes variou entre 18 e 50 anos, com uma média de 35 anos. A principal causa para o surgimento das estrias foi o ganho de peso (53,3%), seguida pela perda de peso (13,3%). As demais etiologias citadas foram uso de corticoides e gravidez.

Em relação à diferença de tom entre a pele adjacente e a estria, na visita basal, esta foi de, no mínimo, seis tons em 24 glúteos e de, no mínimo, três em seis glúteos.



FIGURA 1: Escala de classificação de níveis de cor da pele

Avaliação clínica das lesões

Dos dez glúteos tratados com microagulhamento+5-FU verificou-se melhora excelente em 10% (um glúteo) e muito boa em 10% (um glúteo). O grupo tratado com microagulhamento isolado obteve 20% (dois glúteos) de resposta muito boa e nenhum com melhora excelente. No que se refere ao 5-FU isolado, 20% (dois glúteos) tiveram resposta boa, mas nenhum foi excelente ou muito boa. Entretanto, a maioria dos glúteos tratados com as diferentes técnicas apresentou melhora leve, sendo 60% (seis glúteos) com microagulhamento+5-FU; 70% (sete glúteos) com microagulhamento; e 70% (sete glúteos) com 5-FU isolado (Gráfico 1).

A porcentagem de pacientes com falha terapêutica foi igual a 20% (dois glúteos) para o tratamento com microagulhamento+5-FU, devido à ausência de melhora clínica e à presença de hiperpigmentação mantida após seis meses de seguimento. Nas demais técnicas, obtiveram-se 10% (um glúteo) de falha terapêutica por falta de melhora clínica.

Não foi encontrada associação significativa entre a melhora clínica (definida como resposta excelente ou muito boa) e os tratamentos avaliados (qui-quadrado; p-valor=0,315).

As figuras 2,3 e 4 ilustram os melhores resultados obtidos com cada técnica aplicada neste estudo.

Satisfação do paciente

Nota-se que a satisfação das pacientes para os tratamentos com microagulhamento com ou sem 5-FU foi considerada como muito boa para 40% (quatro), boa para 50% (cinco) e leve para 10% (um). Já para o tratamento com 5-FU isolado, 20% (dois) consideraram-na muito boa, 60% (seis) boa e 20% (duas) leve (Gráfico 2). Não foi encontrada associação significativa entre a satisfação do paciente e os tratamentos avaliados (qui-quadrado; p=0,840).

Parâmetros de irritação subjetiva

Foi observada diferença significativa entre os tratamentos em relação ao ardor no dia dois (Kruskall-Wallis; p=0,049). O ardor do tratamento com microagulhamento+5-FU foi signifi-

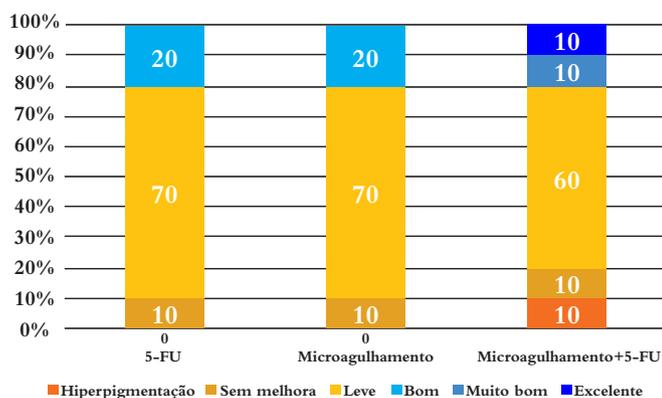


GRÁFICO 1: Porcentagens de resultados para a avaliação clínica das lesões por tratamento

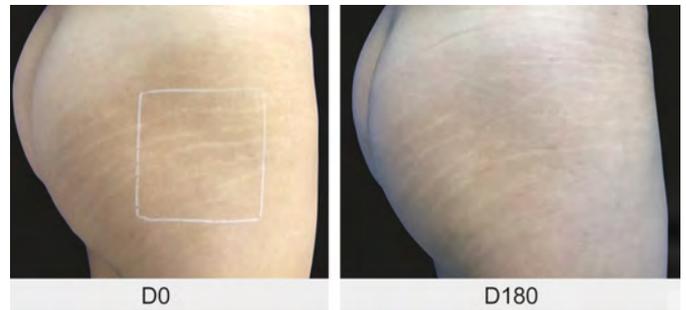


FIGURA 2: Imagem mostrando uma resposta excelente com microagulhamento + 5-FU

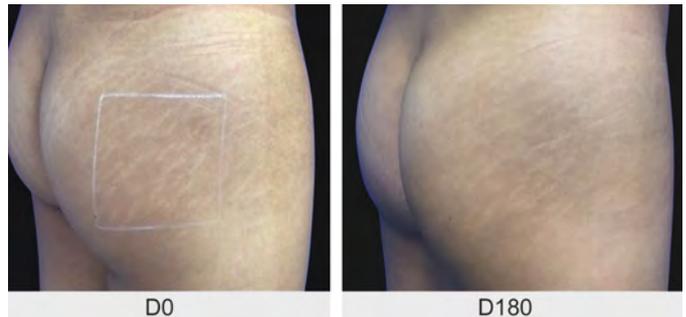


FIGURA 3: Imagem mostrando uma resposta boa com 5-FU intralesional



FIGURA 4: Imagem mostrando uma resposta muito boa com microagulhamento isolado

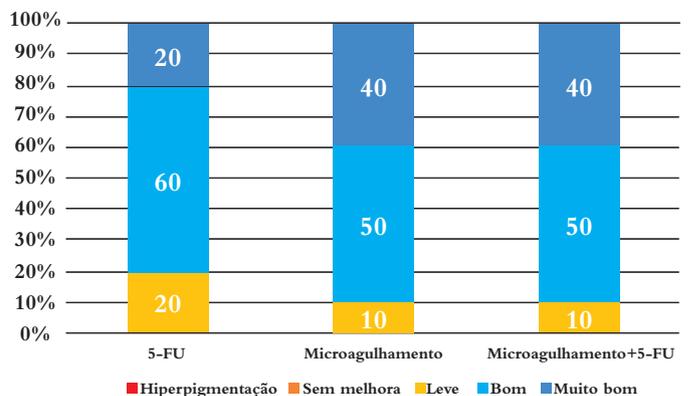


GRÁFICO 2: Porcentagens de resultados para a satisfação das pacientes por tratamento

cativamente superior ao tratamento com 5-FU isolado. A diferença do tratamento com microagulhamento isolado em relação aos demais não foi significativa. Nos dias 30, 90 e 180, não houve ardor para nenhum dos tratamentos avaliados (Gráfico 3).

Não se observou diferença significativa entre os tratamentos em relação ao prurido no dia dois (Kruskal-Wallis; $p=0,167$) e no dia 30 (Kruskal-Wallis; $p=0,547$). Nos dias 90 e 180, não houve prurido para nenhum dos tratamentos avaliados (Gráfico 4).

Observou-se diferença significativa entre os tratamentos em relação ao eritema no dia dois (Kruskal-Wallis; $p<0,001$). O eritema dos tratamentos com microagulhamento (microagulhamento e microagulhamento+5-FU) foi significativamente superior ao tratamento com 5-FU isolado. No dia 30, não foi encontrada diferença significativa entre os tratamentos (Kruskal-Wallis; $p=0,212$). Nos dias 90 e 180, não houve eritema para nenhum dos tratamentos avaliados (Gráfico 5).

Eventos adversos

No grupo tratado com 5-FU, observou-se que, no dia 30, todas as pacientes (100%) hiperpigmentaram, com resolução completa deste efeito adverso antes do final do estudo (dia 180). Referente ao microagulhamento isolado, apenas 40% (quatro glúteos) dos casos apresentaram hiperpigmentação no dia 30,

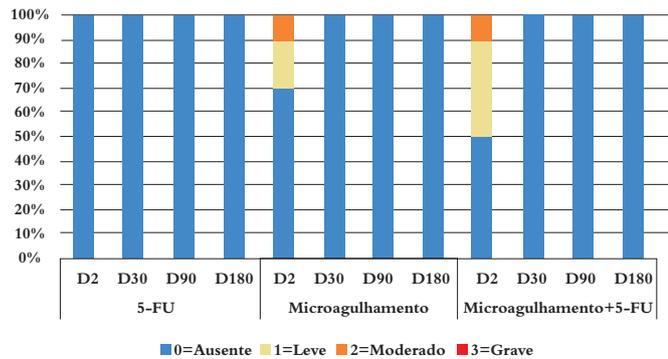


GRÁFICO 3: Porcentagens de resultados para o ardor subjetivo das pacientes ao longo dos dias por tratamento

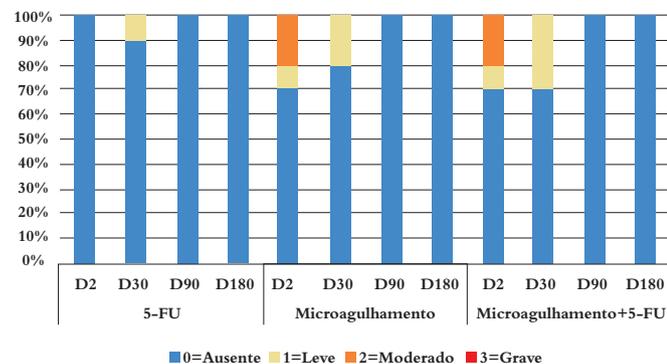


GRÁFICO 4: Porcentagens de resultados para o prurido subjetivo das pacientes ao longo dos dias por tratamento

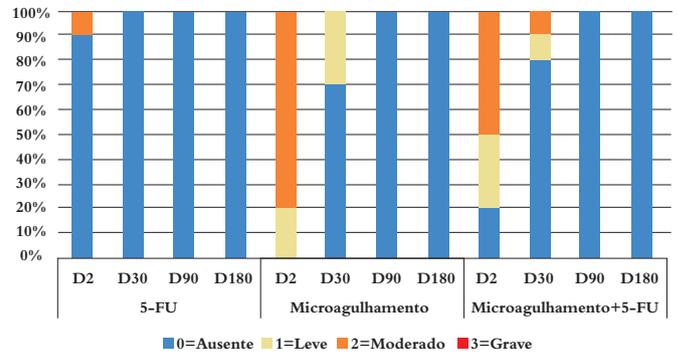


GRÁFICO 5: Porcentagens de resultados para o eritema subjetivo das pacientes ao longo dos dias por tratamento

estando ausente nas visitas posteriores. Nas pacientes tratadas com microagulhamento+5-FU, 80% (oito glúteos) tiveram hiperpigmentação no dia 30, 50% (cinco glúteos) no dia 90 e 10% (um glúteo) permaneceu com este efeito adverso até o final do estudo (Gráfico 6).

DISCUSSÃO

Neste estudo, 20% dos glúteos tratados com microagulhamento isolado ou associado ao 5-FU tiveram uma resposta clínica excelente ou muito boa. Apesar de não haver diferença estatística quanto a este grau de melhora entre as três técnicas, vale ressaltar que no grupo de 5-FU isolado nenhum glúteo atingiu resultado excelente ou muito bom. No entanto, a maioria dos glúteos tratados com qualquer uma das modalidades obteve, no mínimo, melhora leve das lesões. A falta de significância estatística pode ser explicada pela amostra com número pequeno de participantes ou devido à aplicação de única sessão.

Nassar *et al* compararam o microagulhamento e a microdermoablação com sonoforese no tratamento de estrias em coxas e pernas. Neste estudo, incluíram 40 pacientes, sendo 20 tratados com três sessões de microagulhamento e os demais, com 10 sessões da outra técnica. Observou-se que, com o microagulhamento, seis (30%) apresentaram resultados excelentes e oito

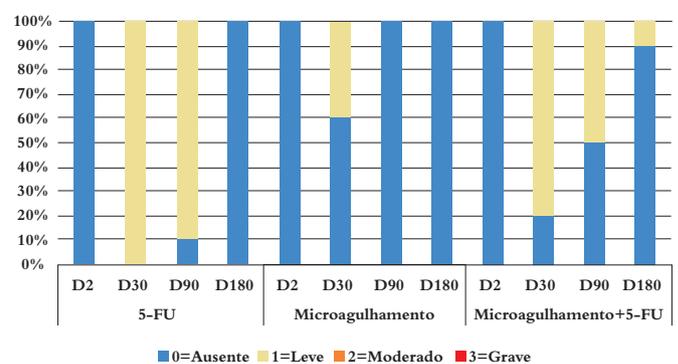


GRÁFICO 6: Porcentagens de resultados para a hiperpigmentação das pacientes ao longo dos dias por tratamento

(40%), muito bons contra dois pacientes (10%) com resposta excelente e seis (30%), muito bons, da outra técnica.¹⁸ Num estudo similar, Park *et al* trataram 16 pacientes com estrias em diferentes locais com três sessões de microagulhamento sem compará-lo a outras técnicas. Verificou-se uma melhora excelente em sete (43,8%) dos pacientes e melhora mínima a moderada em nove (56,2%).⁷ Neste protocolo, obtivemos, com apenas uma sessão, 20% de sucesso com o microagulhamento isolado ou associado ao 5-FU.

No trabalho de El-Samad *et al*, 60 pacientes com vitiligo foram tratados com 5-FU intralesional associado à UVB-NB. Como resultado, houve repigmentação global maior no lado tratado com 5-FU em comparação àquele tratado com UVB-NB isolada, em todas as partes do corpo ($p < 0,001$).¹⁴ O estudo de Kalil *et al* sugere que a associação de uma medicação ou fórmula cosmética com o microagulhamento potencializaria o resultado em 28%.⁸ Neste estudo, o grupo de 5-FU isolado já mostrou uma resposta leve em 70% dos casos e boa em 20%. No grupo de microagulhamento com 5-FU, 10% tiveram resposta excelente; 10%, muito boa; e 60%, leve. Apesar de a diferença entre as técnicas não ser estatisticamente significativa, acredita-se que o 5-FU associado ao microagulhamento possa ser mais eficaz.

Em relação à satisfação das pacientes, os três tratamentos obtiveram boa avaliação. As técnicas de microagulhamento isolado ou associado ao 5-FU foram consideradas muito boas e boas por 40% e 50% das participantes, respectivamente. No grupo tratado com 5-FU isolado, observou-se que 20% e 60% das pacientes consideraram a técnica como muita boa e boa, nesta ordem. Conclui-se que, apesar de não haver diferença estatística entre as terapêuticas, o grau de satisfação foi maior naquelas pacientes submetidas às técnicas com microagulhamento. Este achado correlaciona-se positivamente com o grau de melhora obtido com essas mesmas técnicas.

Já em relação ao parâmetro de irritação subjetivo, o ardor com o microagulhamento e com o microagulhamento com 5-FU no dia dois (visita dois) foi maior quando comparado ao ardor provocado pelo tratamento com 5-FU isolado. Nas demais visitas, não houve ardor para nenhuma das pacientes. Este desconforto inicial é explicado pelo uso do agulhamento, causando trauma à pele, associado ao efeito de queimação gerado após a aplicação do 5-FU, conforme relatado na literatura.^{6,7,18}

O prurido dos tratamentos com microagulhamento no dia dois (visita dois) e dia 30 (visita três) também foi um pouco maior quando comparado ao tratamento com 5-FU isolado. No entanto, não se observou diferença significativa entre as terapêuticas. Verificou-se que não há publicações com relato de coceira após estes tratamentos, entretanto, neste estudo, o prurido foi, na maioria dos casos, leve e transitório.

O eritema dos tratamentos com agulhamento foi muito maior quando comparado ao tratamento com 5-FU isolado no dia dois (visita dois). No dia 30, o eritema ainda foi ligeiramente maior nos tratamentos com microagulhamento. Lima *et al*, em 2013, descreveram que, após a injúria causada pelas microagulhas na pele, ocorrem ectasia vascular e extravasamento de hemácias na derme. Desta forma, o eritema é explicado pela presença de

traumas com acometimento vascular, sendo um efeito almejado na remoção do colágeno subepidérmico danificado seguido da substituição por novas fibras de colágeno e elastina.⁶

Neste trabalho, averiguou-se que a hiperpigmentação esteve presente nos três grupos de tratamento, porém foi prevalente nas pacientes tratadas com 5-FU isolado nas visitas dos dias 30 e 90 em comparação com as demais técnicas. Notou-se que este efeito desapareceu antes do final deste protocolo, exceto por uma paciente tratada com microagulhamento com 5-FU, que manteve a coloração da estria três tons acima da cor da pele adjacente até a última visita.

Em todos os trabalhos avaliados sobre tratamento de estrias com microagulhamento isolado, encontra-se somente a citação da presença de hiperpigmentação pós-inflamatória, mas de caráter transitório.^{7,18}

As grandes limitações deste estudo foram o tamanho pequeno da amostra e ser restrito a apenas uma sessão de tratamento, enquanto na literatura o resultado final foi avaliado após três sessões, como nos trabalhos de Nassar e de Park.^{7,18}

CONCLUSÃO

Neste estudo, houve melhora clínica excelente (10%) e muito boa (10%) nos casos tratados com microagulhamento + 5-FU. O microagulhamento isolado obteve uma melhora muito boa em 20% dos casos, enquanto com o 5-FU nenhuma paciente apresentou resultados excelentes ou muito bons. No entanto, todas as técnicas tiveram grau leve de melhora das lesões.

Desta forma, verificou-se que os grupos tratados com microagulhamento com ou sem 5-FU obtiveram resultados excelente e muito bom, não verificados naqueles tratados com 5-FU isolado. Estes resultados correlacionam-se positivamente com o grau de satisfação das pacientes, que foi maior entre aquelas que receberam as terapêuticas com agulhamento. Entretanto, não houve diferença estatística nos dois parâmetros avaliados.

Observou-se nas três técnicas a presença de dor, ardor, prurido e eritema, mas predominantemente de leve intensidade e de caráter transitório. Das 15 pacientes tratadas, somente uma permaneceu com hiperemia residual. Desta forma, deduz-se que as terapêuticas são seguras e bem toleradas.

Percebeu-se, com este estudo, que provavelmente a aplicação de mais sessões traria melhores resultados clínicos. Desta forma, propõem-se novos estudos comparando-se as três técnicas, com amostra mais ampla, para avaliar se maior número de sessões resultaria em resultados mais expressivos. ●

AGRADECIMENTOS

À Doutora Ada Regina Trindade de Almeida pelo apoio e incentivo prestados. Também agradeço a confiança desta professora espetacular. À Doutora Maria Victoria Suarez Restrepo pelas valiosas orientações oferecidas e à Doutora Liliana Bechelli de Oliveira Torloni, pela disponibilidade e por me ajudar na execução deste estudo. Às amigas: Jaqueline Guerra, Patrícia de Jesus Resende de Moraes e Lelia Barbosa Freire pela inestimável colaboração. Às pacientes que participaram deste projeto por acreditarem no que foi proposto.

REFERÊNCIAS

1. Fatemi Naeini F, Behfar S, Abtahi-Naeini B, Keyvan S, Pourazizi M. Promising Option for Treatment of Striae Alba: Fractionated Microneedle Radiofrequency in Combination with Fractional Carbon Dioxide Laser. *Dermatol Res Pract*. 2016; Mar; 21 (2): 70-76.
2. Bertin C, Lopes-Da Cunha A, Nkengne A, Roure R, Stamatas GN. Striae distensae are characterized by distinct microstructural features as measured by non-invasive methods in vivo. *Skin Res Technol*. 2014 Feb; 20(1):81-6.
3. Mitts TF, Jimenez F, Hinek A. Skin biopsy analysis reveals predisposition to stretch mark formation. *Aesthet Surg J*. 2005 Nov-Dec; 25(6):593-600.
4. Cordeiro RCT, Moraes AM. Striae distensae: fisiopatologia. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009; 1(3):137-140.
5. Crocco EI, Mantovani PA, Volpini BMF. Em busca dos tratamentos para Striae Rubra e Striae Alba: o desafio do dermatologista. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012; 4(4):332-7.
6. Lima EVA, Lima MA, Takano D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013; 5(2):1104.
7. Park KY, Kim HK, Kim SE, Kim BJ, Kim MN. Treatment of striae distensae using needling therapy: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2012 Nov; 38(11):1823-8.
8. Kalil C, Campos V, Reinehr CPH, Chaves CRPC. Microagulhamento: série de casos associados drug delivery. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017; 9(1):96-9.
9. Bijlard E, Steltenpool S, Niessen FB. Intralesional 5-Fluorouracil in Keloid Treatment: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2015 Oct; 95(7):778-82.
10. Apikian M, Goodman G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol*. 2004; 45:140-3.
11. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002; 204(2):130-2.
12. Metsavaht LD, Garcia CAR. Infiltrações intralesionais de 5-FU no tratamento de queloides, cicatrizes hipertróficas e contraturas. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015; 7(1):17-24.
13. Gauthier Y, Anbar T, Lepreux S, Cario-André M, Benzekri L. Possible mechanisms by which topical 5-Fluorouracil and dermabrasion could induce pigment spread in vitiligo skin: an experimental study. *ISRN Dermatol*. 2013 Apr 9; 2013:852497.
14. Abd El-Samad Z, Shaaban D. Treatment of localized non-segmental vitiligo with intradermal 5-fluorouracil injection combined with narrow-band ultraviolet B: a preliminary study. *J Dermatolog Treat*. 2012; 23(6):443-8.
15. Fulton JEJ, Rahimi AD, Mansoor S, et al. The treatment of hypopigmentation after skin resurfacing. *Dermatol Surg*. 2004; 30:95-101.
16. Arbache S, Godoy C E. Microinfusão de medicamentos na pele através de máquina de tatuagem. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013; 5(1):704.
17. Arbache S, Roth D, Steiner D, Breunig J, Michalany NS, Arbache ST, de Souza LG, Hirata SH. Activation of melanocytes in idiopathic guttate hypomelanosis after 5-fluorouracil infusion using a tattoo machine: Preliminary analysis of a randomized, split-body, single blinded, placebo controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(1):212-215.
18. Nassar A, Ghomey S, El Gohary Y, El-Desoky F. Treatment of striae distensae with needling therapy versus microdermabrasion with sonophoresis. *J Cosmet Laser Ther*. 2016; 18(6):330-4.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Danielle Claudino de Oliveira Costa |  ORCID 0000-0002-3238-6898

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Ada Regina Trindade de Almeida |  ORCID 0000-0002-4054-2344

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; 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.

Maria Victoria Suarez Restrepo |  ORCID 0000-0002-2614-6011

Análise estatística; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Liliana Bechelli de Oliveira Torloni |  ORCID 0000-0002-3876-3148

Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Artigo Original

Autores:

Thamiris Antonini Marçon¹
 Beatrice Abdalla¹
 Sílvia Arroyo Rstom¹
 Carlos D'Apparecida Santos
 Machado Filho¹
 Francisco Macedo Paschoal¹

¹ Departamento de Dermatologia,
 Faculdade de Medicina do ABC -
 Santo André (SP), Brasil

Correspondência:

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla
 Av. Lauro Gomes, 2000
 Vila Sacadura Cabral
 09060-870, Santo André, SP
 Brasil
 E-mail: bmzabdalla@gmail.com

Data de recebimento: 09/12/2018

Data de aprovação: 10/01/2019

Trabalho realizado na Instituição:
 Faculdade de Medicina do ABC -
 Santo André (SP), Brasil

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



O uso da terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila e luz do dia para tratamento de queratoses actínicas

The use of photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid and daylight for the treatment of actinic keratoses

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111310>

RESUMO

Introdução: A queratose actínica (QA) é lesão pré-maligna que pode progredir para carcinoma espinocelular. O diagnóstico é clínico, dermatoscópico e por microscopia confocal. Atualmente, aborda-se o tratamento do campo cancerizável, abrangendo QAs clinicamente visíveis e subclínicas, sendo a terapia fotodinâmica (PDT) uma opção terapêutica.

Objetivo: Avaliar melhora das QAs e campo cancerizável em pacientes submetidos a PDT com luz do dia, com análise clínica, dermatoscópica e por microscopia confocal.

Métodos: Foram selecionados dez pacientes, com múltiplas QAs na face. Realizada a PDT utilizando luz do dia com aminolevulinato de metila e feita documentação fotográfica clínica, dermatoscópica e por microscopia confocal antes do tratamento e 60 dias após seu início.

Resultados: Dos nove pacientes que completaram o tratamento, oito (88,8%) apresentaram melhora clínica e regressão no grau da QA com uma sessão. Na dermatoscopia, quatro pacientes (44,4%) apresentaram melhora significativa, três pacientes (33,3%) apresentaram melhora parcial e dois pacientes (22,2%) tiveram suas lesões estáveis. Na microscopia confocal, seis (66,6%) pacientes tiveram regressão no grau da lesão.

Conclusões: A PDT com luz do dia se mostrou eficaz para tratamento de QAs, apresentando alto grau de tolerabilidade e eficácia, além de bom perfil de segurança.

Palavras-chave: Ceratose Actínica; Dermoscopia; Fotoquimioterapia; Microscopia Confocal

ABSTRACT

Introduction: Actinic keratosis (AK) is a pre-malignant lesion that can progress to squamous cell carcinoma. The diagnosis is through clinical, dermatoscopic and confocal microscopy assessment. Currently, the approach is the treatment of the field cancerization, comprising of clinically visible and subclinical AKs, for which photodynamic therapy (PDT) is a therapeutic option.

Objective: To evaluate improvement of AKs and cancerization field in patients submitted to daylight PDT, with clinical, dermatoscopic and confocal microscopy assessment.

Methods: Ten patients with multiple AKs on the face were selected. Daylight PDT was performed using methyl aminolevulinic acid and clinical, dermatoscopic and confocal microscopy photographic documentation was performed before and 60 days after the treatment.

Results: Of the nine patients who completed the treatment, 8 (88.8%) showed clinical improvement and reduction in the severity of AK with one treatment. On dermatoscopy, 4 patients (44.4%) showed significant improvement, 3 patients (33.3%) showed partial improvement and 2 patients (22.2%) had no change. On confocal microscopy, 6 (66.6%) patients presented reduction in the severity of the lesion.

Conclusions: Daylight PDT proved to be effective for the treatment of AKs, with high tolerability and efficacy, besides a good safety profile.

Keywords: Dermoscopy; Keratosis, Actinic; Microscopy, Confocal; Photochemotherapy

INTRODUÇÃO

A queratose actínica (QA) é uma das lesões de pele que mais progride para o carcinoma espinocelular (CEC), sendo resultado de exposição excessiva à luz ultravioleta.¹⁻³ Essas lesões podem sofrer regressão espontânea, estabilidade clínica ou progressão para CEC em percentual que varia de 0,1 a 20% dos casos em até dez anos.⁴ Seu diagnóstico é clínico, com base na presença de pápulas ou placas eritematosas com escamas esbranquiçadas em áreas fotoexpostas (face, couro cabeludo, colo e membros superiores).⁵ À dermatoscopia observam-se escamas esbranquiçadas e aberturas foliculares amareladas em base eritematosa, o que confere o aspecto de padrão em pseudorrede eritematosa ou em “morango”.⁶ À microscopia confocal *in vivo*, ferramenta de extensa aplicabilidade na clínica dermatológica, que permite visualização em nível celular com resolução quase histológica de características celulares e teciduais por um método seguro, não invasivo e em tempo real,^{7,8} as queratoses actínicas podem ser visualizadas pela hiperqueratose (presença de escamas esbranquiçadas e brilhantes ao exame), padrão em favo de mel irregular ou atípico nas camadas espinhosa e granulosa da epiderme, e presença de queratinócitos atípicos.⁶

O tratamento das queratoses actínicas é importante posto que envolve a prevenção da evolução de uma lesão pré-maligna para o carcinoma espinocelular sendo que múltiplas terapêuticas podem ser utilizadas: crioterapia com nitrogênio líquido, exérese cirúrgica, curetagem, medicações tópicas (5-fluoruracil, ácido tricloroacético, imiquimod, mebutato de ingenol e terapia fotodinâmica).^{2,4}

Atualmente, vem sendo abordado o tratamento do campo de cancerização, definido pela presença de múltiplas queratoses actínicas em áreas fotoexpostas, associadas à presença de queratinócitos displásicos na pele adjacente (interlesional). Dessa forma, a terapêutica dessas áreas abrange tanto as queratoses actínicas, clinicamente visíveis quanto as lesões subclínicas.⁵

A terapia fotodinâmica (PDT) é tratamento que, por meio de reação fotoquímica em que se utilizam substância fotossensibilizante, luz e oxigênio, ocorre a destruição seletiva do tecido-alvo.⁹⁻¹¹ Essa modalidade terapêutica pode ser empregada de forma convencional ou com a luz do dia. Na PDT convencional, os agentes aplicados sobre a lesão são posteriormente ativados por fontes de luz específicas (lâmpadas de amplo espectro, lâmpadas de diodo e lasers) e são empregados principalmente para a terapêutica de queratoses actínicas, carcinomas basocelulares de baixo risco e doença de Bowen, com rápida recuperação e ótimo resultado cosmético.^{9,10} Já a PDT com luz do dia é utilizada para o tratamento de queratoses actínicas graus I e II, além do campo de cancerização. A substância aplicada é o aminolevulinato de metila, que sofre metabolização contínua em protoporfirinas fotoativas, particularmente a protoporfirina IX (PpIX), levando a uma elevada sensibilidade à luz somente nas células lesionadas.¹⁰ Dessa forma, com exposição à luz solar, as moléculas de porfirina ativas reagem com oxigênio formando espécies reativas de oxigênio (ROS) altamente tóxicas, culminando em morte celular.^{10,11}

O objetivo deste estudo foi avaliar a melhora das queratoses actínicas e campo de cancerização em pacientes submeti-

dos à terapia fotodinâmica com luz do dia, com aminolevulinato de metila por meio de análise clínica, dermatoscópica e com microscopia confocal.

MÉTODOS

De abril de 2016 a fevereiro de 2017 foram selecionados 10 pacientes do Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), com fototipos entre I e III de Fitzpatrick, e idades superiores a 40 anos, portadores de múltiplas queratoses actínicas (majoritariamente graus I e II) na face; esses pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e os estudo transcorreu de acordo com os princípios éticos emanados pela Declaração de Helsinque. Foi selecionada uma lesão de queratose actínica na face de cada paciente com documentação fotográfica clínica (Nikon DX AF-S Nikkor 18-105mm), dermatoscópica (Dermatoscópio 3Gen DermLite®, Estados Unidos) e com microscopia confocal (VivaScope 3000 Caliber ID®, Estados Unidos) antes do tratamento e 60 dias após seu início.

O tratamento consistiu na limpeza da pele a ser tratada com cloredixina aquosa, curetagem superficial das escamas das queratoses actínicas, aplicação de protetor solar sem filtro físico (Actinica® FPS 50, Galderma) e posterior aplicação de fina camada de aminolevulinato de metila a 16% (Metvix®, Galderma – França) em toda a região da face (conforme orientação da bula do produto), seguida de exposição solar contínua durante duas horas seguida da remoção do produto com lavagem simples da pele, e orientação de passar o resto do dia em ambientes fechados sem exposição solar.

Após 60 dias da realização da PDT luz do dia os pacientes foram reavaliados e foi realizada nova documentação fotográfica.

Uma paciente foi excluída do estudo pelo não comparecimento à reavaliação no período de 60 dias previamente estipulado.

A resposta ao tratamento foi graduada de 1 a 4 (1: melhora significativa; 2: melhora parcial; 3: estabilidade da lesão; 4: piora da lesão) nos três parâmetros a ser avaliados: quadro clínico, dermatoscopia e microscopia confocal.

RESULTADOS

Dos nove pacientes que completaram o tratamento proposto, quatro (44,4%) apresentaram melhora clínica significativa e quatro (44,4%) apresentaram melhora parcial. Oito dos nove pacientes (88,8%), portanto, apresentaram melhora no quadro clínico e regressão no grau da queratose actínica com uma sessão de PDT com luz do dia.

Em relação à dermatoscopia, quatro pacientes (44,4%) apresentaram melhora significativa, tendo sido levada em consideração a melhora da hiperqueratose (escamas) e do padrão “em morango”, e três pacientes (33,3%) apresentaram melhora parcial; dessa forma, sete dos nove pacientes (77,7%) apresentaram melhora do padrão dermatoscópico. Os dois pacientes (22,2%) que tiveram suas lesões estáveis foram graduados dessa forma pois, embora tivessem apresentado melhora inicial da hiperque-

ratose, houve uma recidiva precoce, determinando a estabilidade do padrão da lesão.

Em relação à microscopia confocal, quatro pacientes (44,4%) apresentaram melhora significativa, dois pacientes (22,2%) apresentaram melhora parcial, ou seja, 66,6% dos pacientes tiveram regressão no grau da lesão, avaliada pela melhora no padrão em favor de mel atípico (*honeycomb*), da hiperqueratose e de atípicas celulares.

Esses resultados, assim como as características dos pacientes e local das lesões, estão representados na tabela 1 e na figura 1.

É importante ressaltar que além da melhora das queratoses actínicas avaliadas clínica e dermatoscopicamente, e pela

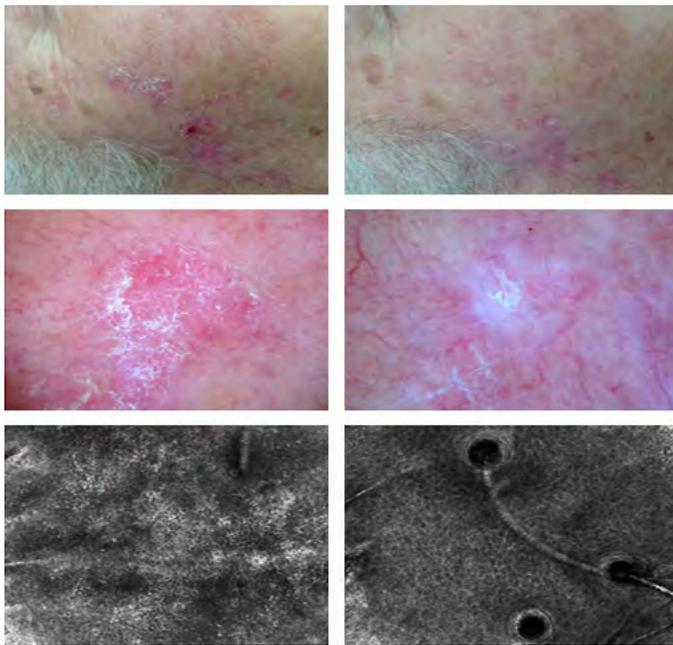


FIGURA 1: Queratose actínica da paciente 7: antes (à esquerda) e após (à direita) tratamento com uma sessão de terapia fotodinâmica com luz do dia; imagens demonstram melhora significativa na clínica, na dermatoscopia (redução das escamas e do eritema) e na microscopia confocal (melhora do padrão em favor de mel, tornando-se mais regular e típico)

microscopia confocal, todos os nove pacientes apresentaram melhora da qualidade global da pele da face, tanto no clareamento de manchas quanto na suavização de ríndes finas e na melhora na flacidez cutânea, corroborando achado de outros estudos que apontam ter a terapia fotodinâmica efeito de melhora no fotoenvelhecimento cutâneo (Figura 2).

Durante o procedimento, todos os pacientes classificaram o tratamento como indolor, atribuindo nota zero (variando de zero a dez) à dor apresentada durante exposição solar. Os pacientes apresentaram eritema pós-tratamento que variou de um a quatro dias, e dois pacientes apresentaram edema durante dois dias.

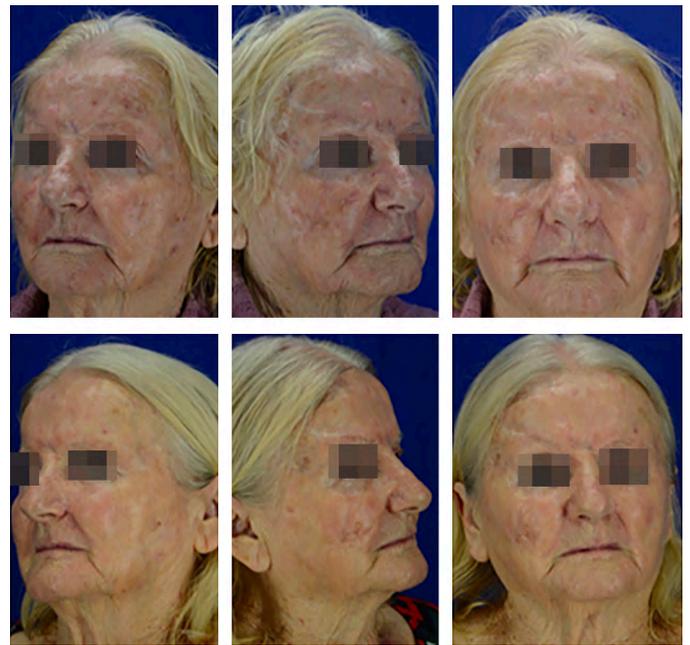


FIGURA 2: Melhora da qualidade geral da pele e da flacidez cutânea: antes (fotos superiores) e após (fotos inferiores) tratamento com uma sessão de terapia fotodinâmica com luz do dia

TABELA 1: Perfil dos participantes e resposta apresentada após uma sessão de terapia fotodinâmica com luz do dia

Paciente	Sexo/Idade	Local da lesão	Resposta clínica	Resposta dermatoscopia	Resposta à microscopia confocal
1	H/72	Malar E	1	1	1
2	M/44	Malar D	2	2	2
3	M/	Supercílio E	2	2	3
4	M/	Mandibular E	1	1	1
5	H/67	Malar E	2	3	3
6	M/81	Malar D	3	3	3
7	M/80	Pré-auricular D	1	1	1
8	M/	Malar D	1	1	1
9	M/74	Malar D	2	2	2

E: ESQUERDA; D: DIREITA

1: MELHORA SIGNIFICATIVA; 2: MELHORA PARCIAL; 3: ESTABILIDADE; 4: PIORA

DISCUSSÃO

Queratoses actínicas configuram o estágio inicial do desenvolvimento de um carcinoma espinocelular e representam importantes marcadores para pacientes com risco de desenvolvimento de câncer de pele.⁶ Inúmeros tratamentos são propostos visando à regressão e não progressão dessas lesões para CEC, além de melhora do campo de cancerização, tais como crioterapia com nitrogênio líquido, 5-Fluoruracil, Imiquimod e Mebutato de Ingenol.^{4,5} A terapia fotodinâmica, tanto convencional como com luz do dia, vem sendo muito utilizada para tratamento de queratoses actínicas e campo de cancerização, com demonstração de eficácia similar entre as duas modalidades comprovadas por estudos randomizados e multicêntricos como os de Wiegell,^{13,15,16,18} Rubel³ e Lacour e colaboradores.¹⁷ Este estudo corrobora a eficácia da terapia fotodinâmica com luz do dia para tratamento de QAs, posto que houve melhora das lesões, com regressão do grau, na maioria dos pacientes.

Ressaltamos ainda a importância da avaliação dessas lesões com auxílio de ferramentas diagnósticas complementares, como dermatoscopia e microscopia confocal. São poucos os estudos que utilizam esses métodos para comparação de lesões pré e pós-tratamento. Jafari e colaboradores estudaram 40 lesões de QA com uso de PDT luz do dia por meio de resposta clínica e com microscopia confocal e concluíram que 80% das lesões (n = 32) tiveram regressão total, 17,5% (n = 7) tiveram resposta parcial e apenas uma lesão se manteve inalterada; já pela microscopia confocal, concluíram que 57,5% (n = 23) das lesões não apresentavam atipia celular, e 40% (n = 16) apresentavam pouca atipia, quando comparadas ao exame pré-tratamento; notaram ainda melhora da hiperqueratose e padrão de favo de mel (*honeycomb*) mais regular e típico.

A maioria dos pacientes desse estudo apresentou melhora clínica (88,8%), dermatoscópica (77,7%) e pela microscopia confocal (66,6%); não podemos dizer, no entanto, que houve regressão total das lesões, resultado encontrado que discorda dos estudos prévios citados.

Salientamos ainda que todos os pacientes ficaram satisfeitos com o tratamento, consideraram o procedimento indolor e apresentaram melhora na qualidade da pele da face no geral, com suavização de ríides finas, teleangectasias e eritema, resultados já observados previamente ao tratar QA e campo de cancerização com PDT luz do dia.¹⁹

Este estudo apresenta limitações, tais como pequena amostra de pacientes (n = 9), ausência de grupo-controle e subjetividade na quantificação exata da melhora diagnóstica, por exemplo, para determinação do grau de atipia celular pela microscopia confocal; no entanto é certa a eficácia do tratamento proposto.

CONCLUSÃO

A terapia fotodinâmica com luz do dia se mostrou eficaz para tratamento de queratoses actínicas na região da face, com melhora demonstrada nos padrões clínico, dermatoscópico e por microscopia confocal. É tratamento que se mostra como excelente opção para a terapêutica dessas lesões por apresentar alta tolerabilidade pelos pacientes, alto grau de eficácia e bom perfil de segurança. ●

AGRADECIMENTOS

Aos orientadores, Prof. Francisco Macedo Paschoal e Carlos D'Apparecida S. Machado Filho, e aos colaboradores do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1Pt 2):4-7.
2. Wiegell SR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(6):673-679.
3. Rubel DM. Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164-1171.
4. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9(2):29-35.
5. Stockfleth E, Ortonne J-P, Alomar A. Actinic keratosis and field cancerisation. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 1-12.
6. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):80-7.
7. Selkin B, Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Langley RG. In vivo confocal microscopy in dermatology. *Dermatol Clin*. 2001;19(2):369-77.
8. Aghassi D, Anderson R, Gonzalez S. Confocal laser microscopic imaging of actinic keratoses in vivo: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):42-8.
9. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(4):501-11.
10. Torezan L, Niwa ABM, Festa Neto C. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):445-5.
11. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164-71.
12. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Parisser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):125-43.
13. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1083-90.
14. Jafari SMS, Timchik T, Hunger RE. In vivo confocal microscopy efficacy assessment of daylight photodynamic therapy in actinic keratosis patients. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):375-381.
15. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM, Berne B, Kroon S, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1327-32.
16. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):740-746.
17. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, Von Felbert V, Basset-Seguín N, Dreno B, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2342-8.
18. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2009;160(6):1308-14.
19. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1246-66.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Thamiris Antonini Marçon |  ORCID 0000-0002-7568-5230

Análise estatística, aprovação da versão final do original, 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 original.

Beatrice Abdalla |  ORCID 0000-0003-4586-1915

Elaboração e redação do original, revisão crítica do original

Silvia Arroyo Rstom |  ORCID 0000-0001-89754148

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, revisão crítica do original.

Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho |  ORCID 0000-0003-4362-1563

Aprovação da versão final do original, revisão crítica do original.

Francisco Macedo Paschoal |  ORCID 0000-0002-6264-1538

Concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, revisão crítica do original.

Fatores de crescimento e cicatrização: experiência em um serviço de Dermatologia

Growth factors and healing: experience in a Dermatology service

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111313>

RESUMO

Introdução: A cicatrização é um fenômeno que ocorre após lesão tecidual e envolve mecanismos celulares e moleculares complexos. Os fatores de crescimento parecem ser um complemento eficaz e seguro no tratamento das feridas.

Objetivo: Avaliar a cicatrização de feridas após eletrocoagulação, comparando-se o veículo isolado à sua associação com o fator de crescimento epidérmico.

Métodos: Ensaio clínico duplo-cego em Serviço de Dermatologia entre 2016 e 2018. Incluídos pacientes de ambos os sexos, acima de 18 anos, submetidos à eletrocoagulação de duas lesões e posterior aplicação de veículo (*cold cream*) em uma e fator de crescimento epidérmico em *cold cream* na outra. Avaliações com sete, 14 e 28 dias, analisaram: eritema, edema, crosta, secreção e cicatrização. Utilizou-se o teste binomial para duas proporções e o teste exato de Fisher para dados dicotômicos.

Resultados: Em relação a eritema, edema, crosta e secreção foram encontrados resultados variáveis, ora favorecendo o veículo, ora o fator de crescimento, porém sem significância estatística. Quanto à cicatrização, a epitelização mostrou-se mais rápida com fator de crescimento epidérmico ($p < 0,05$).

Conclusões: Os resultados deste estudo, que avaliou o impacto do fator de crescimento epidérmico no processo de cicatrização, corroboram os dados da escassa literatura atual e servem de base para estudos futuros.

Palavras-Chave: Avaliação de medicamentos; Cicatrização; Fator de crescimento epidérmico

ABSTRACT

Introduction: Healing is a phenomenon that occurs after tissue injury and involves complex cellular and molecular mechanisms. Growth factors seem to be an effective and safe complement for the treatment of wounds.

Objective: To evaluate wound healing after electrocoagulation, comparing the vehicle in isolation and its association with epidermal growth factor.

Methods: Double-blind clinical trial in a Dermatology service between 2016 and 2018. Patients of both genders, older than 18 years of age, submitted to electrocoagulation of two lesions and subsequent application of the vehicle (*cold cream*) on one and epidermal growth factor in *cold cream* on the other were included. Evaluations after 7, 14 and 28 days, analysed erythema, edema, crusting, discharge and healing. Analyzed: edema, edema, crusting, discharge and healing. The binomial test was used for two ratios and Fisher's exact test was used for dichotomic data.

Results: Variable results were found regarding erythema, edema, crusting and discharge, sometimes favoring the vehicle, sometimes the growth factor, however with no statistical significance. Regarding healing, epithelialization was quicker with with epidermal growth factor ($p < 0.05$).

Conclusions: This study evaluated the impact of epidermal growth factor in the healing process, and its results reinforce scarce data of the current literature and are a foundation for future studies.

Keywords: Epidermal growth factor; Evaluation; Wound healing

Artigo Original

Autores:

Felipe Siqueira Ramos¹
Elisangela Manfredini Andraus de Lima¹
Flávia Regina Ferreira¹
Samuel Henrique Mandelbaum¹

¹ Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário de Taubaté, Universidade de Taubaté – Taubaté (SP), Brasil.

Correspondência:

Felipe Siqueira Ramos
Avenida Granadeiro Guimarães, 270
Centro
12020-130, Taubaté, SP
E-mail: siqueira_ramos@hotmail.com

Data de recebimento: 10/12/2018

Data de aprovação: 22/01/2019

Trabalho realizado no Hospital Universitário de Taubaté, Universidade de Taubaté – Taubaté (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Os produtos utilizados, Epifactor® e *cold cream*, foram cedidos pela empresa Infinity Pharma, Campinas (SP).

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A cicatrização é um fenômeno que ocorre após lesão tecidual de qualquer natureza e envolve mecanismos celulares e moleculares complexos. Inflamação, proliferação, angiogênese, reepitelização, regeneração de tecido e remodelamento fazem parte deste processo biológico.¹ As queimaduras térmicas (acidentais ou intencionais) geram áreas de necrose que se estendem além da área da ferida, provocando inclusive a obstrução de vasos sanguíneos e linfáticos.²

O processo de reparação tecidual é modulado por fatores de crescimento, que são produzidos por células epidérmicas e epiteliais, tais como macrófagos, fibroblastos e queratinócitos. Os fatores de crescimento são moléculas biologicamente ativas e agem diretamente no núcleo da célula, regulando o ciclo celular.³ Porém, a biodisponibilidade destes fatores de crescimento pode ser insuficiente no leito da ferida resultante de queimaduras em decorrência de sua degradação excessiva ou diminuição da síntese. Assim, a terapia com fatores de crescimento parece ser um complemento eficaz e seguro ao tratamento das feridas.^{4,5} O objetivo deste estudo foi avaliar a cicatrização de feridas após eletrocoagulação, comparando-se o uso do veículo isolado (*cold cream*) à sua associação com o fator de crescimento epidérmico.

MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico comparativo duplo-cego, realizado em um Serviço de Dermatologia entre junho de 2016 e julho de 2018. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos e a partir de 18 anos, com duas lesões similares em natureza e tamanho, no mesmo segmento corpóreo. Ambas as lesões foram submetidas à eletrocoagulação, com posterior aplicação diária do veículo (*cold cream*) em uma, e ofator de crescimento epidérmico a 5% em *cold cream* (Epifactor®) na outra durante 28 dias. Foram realizadas avaliações após sete, 14 e 28 dias, tendo sido as feridas fotografadas, respeitando-se a padronização. Posteriormente, estas fotos foram avaliadas por um pesquisador independente (médico dermatologista). As variáveis analisadas foram: eritema (presença ou ausência e intensidade), crosta, secreção (presença ou ausência) e cicatrização (crosta, exulceração e epitelização). Foram construídas tabelas. Para comparação entre duas amostras independentes, utilizaram-se o teste binomial para duas proporções e o teste exato de Fisher para dados dicotômicos. O nível de significância adotado foi de $\alpha=5\%$, e o programa estatístico utilizado foi o *BioEstat 5.0*. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o n° 1.861.616.

RESULTADOS

Foram incluídos 13 pacientes (sete homens e seis mulheres), com idades mínima e máxima de 36 e 86 anos, respectivamente.

A tabela 1 demonstra a evolução do eritema ao longo dos 28 dias. Após 14 dias, houve semelhança nas porcentagens entre os dois grupos para esta variável, predominando o eritema leve.

Na tabela 2, podemos avaliar os dados referentes ao edema. Houve um aparente menor edema inicial (7° e 14° dia) com

o uso do veículo isolado. Porém, no 28° dia, os dois grupos apresentaram resultado final coincidente para esta variável.

Quanto à variável 'formação de crosta', os dados podem ser observados na tabela 3. A maioria das feridas (em ambos os grupos) apresentou crosta após sete dias. A eliminação da crosta foi mais rápida com o uso do veículo isolado (69,23% das lesões já sem crosta no 14° dia).

A tabela 4 ilustra a variável 'secreção'. Nela, podemos observar uma resolução mais rápida da secreção nas feridas em uso do Epifactor® (100% já no 14° dia).

Quanto à cicatrização, no 7° dia, apenas 7,69% das feridas (de ambos os grupos) encontravam-se exulceradas (Tabela 5). A epitelização ocorreu de forma mais rápida nas feridas em uso do Epifactor® (46,15% contra 0% - 14° dia), $p<0,05$.

A figura 1 ilustra a epitelização da ferida tratada com Epifactor® e com veículo no 14° dia.

TABELA 1: Eritema quanto à sua intensidade e momento da avaliação em porcentagem

Avaliação Eritema	7 dias		14 dias		28 dias	
	EP	CC	EP	CC	EP	CC
	%	%	%	%	%	%
Leve	38,46	46,15	76,92	69,23	69,23	69,23
Moderado	46,15	46,15	23,08	30,77	23,08	23,08
Intenso	15,38	7,69	0	0	0	0
Ausente	0	0	0	0	7,69	7,69

EP: Epifactor®; CC: Cold cream

TABELA 2: Edema quanto à sua intensidade e momento da avaliação em porcentagem

Avaliação Edema	7 dias		14 dias		28 dias	
	EP	CC	EP	CC	EP	CC
	%	%	%	%	%	%
Leve	15,38	23,08	15,38	69,23	69,23	69,23
Moderado	53,85	38,46	38,46	30,77	23,08	23,08
Intenso	15,38	15,38	0	0	0	0
Ausente	15,38	23,08	0	0	7,69	7,69

EP: Epifactor®; CC: Cold cream

TABELA 3: Crosta quanto presença ou ausência e momento da avaliação em porcentagem

Avaliação Crosta	7 dias		14 dias		28 dias	
	EP	CC	EP	CC	EP	CC
	%	%	%	%	%	%
Ausente	15,38	30,77	46,15	69,23	84,62	92,31
Presente	84,62	69,23	53,85	30,77	15,38	7,69

EP: Epifactor®; CC: Cold cream

TABELA 4: Secreção quanto presença ou ausência e momento da avaliação em porcentagem

Avaliação Secreção	7 dias		14 dias		28 dias	
	EP	CC	EP	CC	EP	CC
	%	%	%	%	%	%
Ausente	61,54	61,54	100	84,62	100	100
Presente	38,46	38,46	0	15,38	0	0

EP: Epifactor®; CC: Cold cream

TABELA 5: Cicatrização – Crosta, exulceração, epitelização – no momento da avaliação em porcentagem

Avaliação Cicatrização	7 dias		14 dias		28 dias	
	EP	CC	EP	CC	EP	CC
	%	%	%	%	%	%
Crosta	84,62	69,23	53,85	30,77	15,38	15,38
Exulcerado	7,69	7,69	0	69,23	0	0
Epitelizado	7,69	23,08	46,15	0	84,62	84,62

EP: Epifactor®; CC: Cold cream

DISCUSSÃO

Este estudo original, avaliando o impacto do fator de crescimento epidérmico no processo de cicatrização, vem corroborar a literatura em que estudos sobre o tema ainda são escassos, o que dificultou a discussão dos achados. Em relação às variáveis eritema, edema, crosta e secreção, houve um ligeiro predomínio de melhor resultado ora para um grupo, ora para o outro, porém sem significância estatística. A cicatrização (epitelização) mostrou-se mais rápida no grupo em uso do fator de crescimento epidérmico, corroborando os achados de Zhang *et al* que demonstraram que a utilização tópica de fatores de crescimento epidérmico reduziu significativamente o tempo de cicatrização de feridas de queimaduras de espessura parcial.⁴ Limitações: Fatores não considerados neste estudo, como sexo, idade, topografia, comorbidades, podem ter interferido nos achados.

REFERÊNCIAS

1. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: an Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528-42.
2. Lee JH, Bae IH, Choi JK, Park JW. Evaluation of a Highly Skin Permeable Low-Molecular-Weight Protamine Conjugated Epidermal Growth Factor for Novel Burn Wound Healing Therapy. *J Pharm Sci*. 2013;102(11):4109-20.
3. Vieira ACQM, Medeiros LA, Palácio SB, Lyra MAM, Alves LDS, Rolim LA, et al. Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceútica para o cuidado antienvhecimento. *Rev Bras Farm*. 2011;92(3):80-9.
4. Zhang Y, Wang T, He J, Dong J. Growth factor therapy in patients with partial-thickness burns: a systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 2016;13(3):354-66.
5. Marchese C, Chedid M, Dirsc OR, Csaky KG, Santanelli F, Latini C, et al. Modulation of Keratinocyte Growth Factor and its Receptor in Reepithelializing Human Skin. *J Exp Med*. 1995;182(5):1369-76.

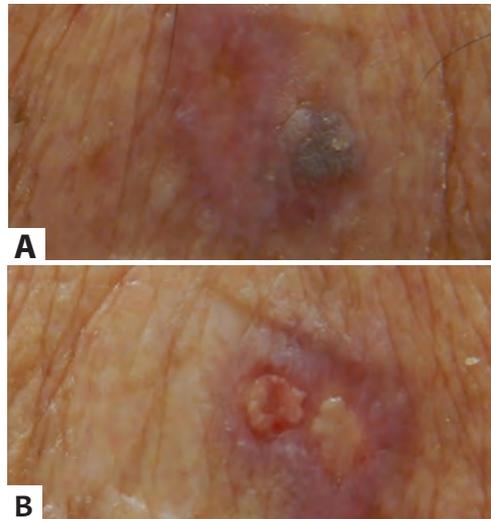


FIGURA 1: Epitelização. **A** – Ferida tratada com Epifactor®; **B** – Ferida tratada com cold cream (ainda exulcerada/fibrina) - 14º dia

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu avaliar a cicatrização de feridas após eletrocoagulação, comparando-se o veículo isolado à sua associação com fator de crescimento e concluiu que a utilização tópica do fator de crescimento epidérmico acelerou a epitelização da ferida, reduzindo significativamente o tempo de cicatrização. ●

AGRADECIMENTOS

A toda a equipe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté e ao Prof. Dr. Luiz Carlos Laureano da Rosa pelo auxílio com a análise estatística deste trabalho.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Felipe Siqueira Ramos |  ORCID 0000-0002-3109-4359

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.

Elisangela Manfredini Andraus De Lima |  ORCID 0000-0002-2390-0410

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 do manuscrito.

Flávia Regina Ferreira |  ORCID 0000-0001-5679-4282

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Samuel Henrique Mandelbaum |  ORCID 0000-0002-4631-4828

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Toxina botulínica para o tratamento de hidrocistomas faciais

Botulinum toxin for the treatment of facial hidrocystomas

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911101>

RESUMO

Introdução: Hidrocistomas são cistos cor da pele ou translúcidos, únicos ou múltiplos, que aparecem na face. Têm origem na glândula sudorípara écrina ou apócrina e, às vezes, são desfigurantes. Podem ser tratados com cirurgia, eletrodissociação ou cáusticos, mas costumam ser recidivantes e os tratamentos podem deixar cicatrizes ou discromias. A toxina botulínica A (BoNT-A) foi sugerida como terapia em poucos casos na literatura.

Objetivo: Analisar os efeitos da toxina botulínica em casos de hidrocistoma da face.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo de série de casos. Foram avaliados pacientes portadores de hidrocistoma na face, tratados com BoNT-A.

Resultados: De 13 pacientes avaliados, cinco foram incluídos, a maior casuística descrita até o momento. Destes, todas as lesões tratadas apresentaram melhora clínica durante o período avaliado. Quatro pacientes mostraram regressão parcial e um, regressão total das lesões.

Conclusões: Nesta série de casos, a BoNT-A mostrou resultados positivos e duradouros no tratamento de hidrocistomas faciais, sem efeitos adversos.

Palavras-chave: Hidrocistoma; Terapêutica; Toxinas botulínicas

ABSTRACT

Introduction: Hidrocystomas are skin-colored or translucent cysts, single or multiple, appearing on the face. They originate in the eccrine or apocrine sweat gland and are sometimes disfiguring. They can be excised by surgery, electrodissection, or by caustics, but are usually recurrent and the treatments can leave scars or dyschromia. Botulinum toxin A (BoNT-A) has been suggested as therapy in few cases in the literature.

Objective: To analyze the effects of BoNT-A in cases of facial hidrocystomas.

Methods: Retrospective observational study of case series. Patients with facial hidrocystomas treated with BoNT-A at the Cosmiatry Outpatient Dermatology Clinic of the Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, were evaluated.

Results: Of the 13 patients evaluated, 5 were included, the largest case series described so far. Of these, all lesions treated showed clinical improvement during the period evaluated. Four patients showed partial regression and one, total regression of the lesions.

Conclusion: In this series of cases, BoNT-A showed positive and long-lasting results in the treatment of facial hidrocystomas, with no adverse effects.

Keywords: Botulinum toxins; Hidrocystoma; Therapeutics

Artigo Original

Autores:

Ada Regina Trindade de Almeida¹

Jaqueline Guerra¹

Marcelo Margarido Bellini¹

Alessandra Ribeiro Romiti¹

Maria Victoria Suárez Restrepo¹

¹ Cosmiatria, Ambulatório de Dermatologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM-SP) - São Paulo (SP), Brasil

Correspondência:

Dra. Ada Trindade de Almeida

Rua Castro Alves 60

Aclimação

01532-000, São Paulo, SP

Brasil

E-mail: artrindal@uol.com.br

Data de recebimento: 20/02/2019

Data de aprovação: 15/03/2019

Trabalho Realizado no Ambulatório de Dermatologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM-SP) - São Paulo (SP), Brasil

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

Hidrocistomas são lesões císticas translúcidas ou da cor da pele, frequentes na face, especialmente ao redor dos olhos. São originárias das glândulas sudoríparas e podem ter origem écrina ou apócrina.¹ São benignas, únicas ou múltiplas, relativamente comuns e mais frequentes em mulheres de meia-idade.²

A causa de sua formação ainda não está esclarecida. Oclusão ou bloqueio do ducto sudorífero, resultando em retenção de suor e conseqüente dilatação do ducto cístico, poderia ser uma das possíveis causas.^{2,3} Alguns autores sugerem que ambientes quentes e úmidos aumentariam a produção de suor e poderiam agir como fatores agravantes.^{4,5}

Clinicamente, surgem sob a forma de uma ou mais lesões de tamanhos variados, localizadas no segmento cefálico, preferencialmente em frente, regiões malares e palpebrais, sendo o canto externo da pálpebra inferior o de maior incidência.⁶

Diferenciam-se histologicamente em dois tipos: apócrino (ou cisto de Moll) e écrino, porém a diferenciação clínica dificilmente é feita, exceto pelo caráter solitário e localização preferencial do cisto de Moll próximo aos cílios e à via de drenagem lacrimal, e do hidrocistoma écrino sobre a pele da pálpebra, podendo ser único ou múltiplo.⁷ Podem ainda estar associados a síndromes de displasias ectodérmicas como Schopf-Schulz-Pasarge e Gorlin-Goltz.⁶⁻⁹

Na literatura, são citados inúmeros tratamentos, como excisão cirúrgica, drenagem simples com agulha, cáusticos como ácido tricloroacético ou fenol, *laser* de dióxido de carbono e eletrodissecção.¹⁰ Devido ao caráter recidivante das lesões, o risco de cicatrizes inestéticas e/ou discromias com os procedimentos cirúrgicos ou ablativos é alto.

As glândulas sudoríparas écrinas são inervadas por fibras simpáticas pós-ganglionares e regidas por mediadores como acetilcolina, pilocarpina e adrenalina, enquanto as glândulas apócrinas são mediadas por adrenalina, noradrenalina e metacolina.¹¹ Todos estes mediadores podem ser bloqueados pela toxina botulínica. Por este motivo, o neuromodulador surgiu como opção terapêutica, tendo como vantagem não ser invasivo, não apresentar risco de cicatrizes residuais nem de discromias.

Nos hidrocistomas, a BoNT-A é ainda pouco utilizada como opção terapêutica. A técnica de aplicação consiste no esvaziamento do conteúdo cístico da lesão, imediatamente antes da injeção local do medicamento, com o objetivo de bloquear o estímulo à produção de secreção sudoral pelas glândulas sudoríparas.^{12,13} A dose aplicada em cada lesão não é ainda padronizada e a duração do efeito produzido pela toxina ainda não está totalmente esclarecida.

O procedimento é simples, bem tolerado, tem boa evolução pós-procedimento e não apresenta risco de deixar cicatriz.¹³ A dor é um efeito adverso transitório, geralmente presente somente durante a aplicação. Cefaleia, náusea, ptose palpebral e assimetria facial são efeitos adversos incomuns.²

O objetivo deste estudo foi analisar retrospectivamente a eficácia e a segurança de casos de hidrocistoma da face tratados com BoNT-A.

METODOLOGIA

Estudo observacional retrospectivo de série de casos. Foram selecionados portadores de hidrocistomas faciais do Setor de Cosmiatria do Ambulatório de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal tratados com toxina botulínica entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015.

Critérios de inclusão: Pacientes de ambos os gêneros, idade entre 18 e 80 anos, com pelo menos um hidrocistoma na face tratado com BoNT-A e com acompanhamento clínico e fotográfico, no dia da aplicação do neuromodulador (D0) e 14 (D14), 30 (D30), e entre 90 e 120 dias (D90 e D120) após o procedimento.

Variáveis analisadas: Dados demográficos (idade e sexo do paciente), localização e número de lesões (única ou múltiplas), dose (por lesão e total), número de sessões realizadas e eficácia da terapêutica instituída. A avaliação da resposta clínica ao tratamento foi realizada por observador não envolvido no tratamento, por meio dos registros fotográficos, conforme esquema a seguir:

Escala de avaliação clínica:

- A) Regressão total das lesões; desaparecimento das lesões;
- B) Regressão parcial das lesões: diminuição do tamanho da lesão e/ou do número de lesões;
- C) Sem resposta: lesões inalteradas.

Eventos adversos: A identificação dos eventos adversos foi realizada por meio dos dados obtidos pela revisão dos prontuários médicos. **Análise estatística:** Por tratar-se de um estudo observacional retrospectivo, a análise estatística foi realizada por meio da descrição dos achados relatados em prontuários.

RESULTADOS

Neste estudo, foram selecionados 13 indivíduos com hidrocistomas na face tratados com BoNT-A. Destes, apenas cinco contemplavam os critérios de inclusão. A idade oscilou entre 45 e 73 anos, sendo a média de 57,8 anos. Quatro casos foram do gênero feminino (80%) e o fototipo variou de I a VI, sendo o último mais incidente (40% da amostra). Dados de antecedentes familiares com hidrocistomas na face não foram encontrados nos prontuários revisados. A maioria dos casos (60%) apresentou lesão única, e a localização mais comum foi na porção lateral da pálpebra inferior, seguida pelos epicantos oculares. A diferenciação histológica entre hidrocistomas écrino e apócrino não foi feita.

A toxina botulínica A foi reconstituída com 2ml de SF para cada frasco de 100U. A dose total utilizada em cada paciente variou de 5U a 33U, dois pacientes (2 e 4) foram tratados em apenas uma sessão enquanto em três deles (1, 3 e 5) a segunda sessão ocorreu entre 15 e 30 dias após a primeira (Tabela 1).

Ao final dos 120 dias de acompanhamento, todos os pacientes apresentaram algum grau de melhora clínica. A regressão total das lesões ocorreu em um caso (2), enquanto a regressão parcial (diminuição do tamanho e/ou do número de lesões) foi vista em quatro pacientes (80%), como se pode observar nas figuras correspondentes (Figuras 1A e 1B até 5A e 5B).

DISCUSSÃO

Segundo Correia *et al*², o hidrocistoma é mais incidente em mulheres de meia-idade, característica epidemiológica compatível com os pacientes deste estudo.

O quadro clínico pode ser composto por lesões isoladas ou múltiplas.⁶ Nesta amostra, foram encontradas tanto lesões únicas quanto múltiplas, porém a maioria dos casos (três) apresentou lesão única. A localização mais frequente foi nas pálpebras inferiores, principalmente no canto externo, estando de acordo com os achados de Couto Junior *et al*¹ e Yaghoobi *et al*.⁶ Dos cinco pacientes estudados, todos apresentaram pelo menos uma lesão localizada na pálpebra inferior.

Apesar do número pequeno, nossa casuística foi maior do que a dos artigos de hidrocistoma tratados com BoNT-A encontrados na literatura. De 13 casos tratados, apenas cinco foram incluídos por preencherem os critérios de inclusão, enquanto, com exceção de Correia *et al*², que relatou sua experiência com dois pacientes, a maioria dos artigos relata apenas um caso tratado com tal terapêutica.^{4,5,12,13}

Por não existir consenso sobre a dose a ser aplicada, os pacientes receberam doses não padronizadas, variando de 5U a 33U da substância de acordo com o número de lesões. Na literatura, a dose total de toxina botulínica variou de 4U⁴ a 60U⁵ (Tabela 2). Todos os casos eram de hidrocistomas múltiplos (mais de cinco) e pequenos. A dose média aplicada foi de 1-4U por lesão. Neste estudo, a dose cumulativa do neuromodulador aplicada não ultrapassou 33U, e a média de unidades por lesão ficou em aproximadamente 3U, porém apenas um paciente apresentou mais de cinco lesões (caso 3).

O procedimento foi bem tolerado por todos os pacientes e, em relação aos possíveis efeitos colaterais, a dor foi efeito adverso transitório presente apenas durante a aplicação.

Ao fim dos 120 dias de acompanhamento, o resultado encontrado foi de melhora total das lesões em um caso e melhora parcial em quatro pacientes (80%). Estes resultados são semelhantes aos descritos na literatura citada.^{2,4-5,12,13}

Quanto à duração do efeito, nos casos descritos por Correia *et al*² e Blugerman *et al*¹³ foi de seis meses, enquanto para Kontochristopoulos *et al*⁵ o tempo de resposta clínica foi de quatro meses. Como o seguimento dos pacientes desse estudo ocorreu apenas durante 120 dias (16 semanas), a durabilidade exata do efeito da neurotoxina não pôde ser determinada, fazendo-se necessário um maior tempo de acompanhamento. No

TABELA 1: Casuística e doses					
	Idade	Sexo	Fototipo	1ª sessão	2ª sessão
Caso 1	68	Masculino	VI	7U Lesão única	Após 15 dias: 5U
Caso 2	50	Feminino	I	5U Lesão única	_____
Caso 3	53	Feminino	V	11U Mais de 30 lesões	Após 30 dias: 22U
Caso 4	45	Feminino	IV	7,5U Duas lesões	_____
Caso 5	73	Feminino	IV	3U Lesão única	Após 15 dias: 3U

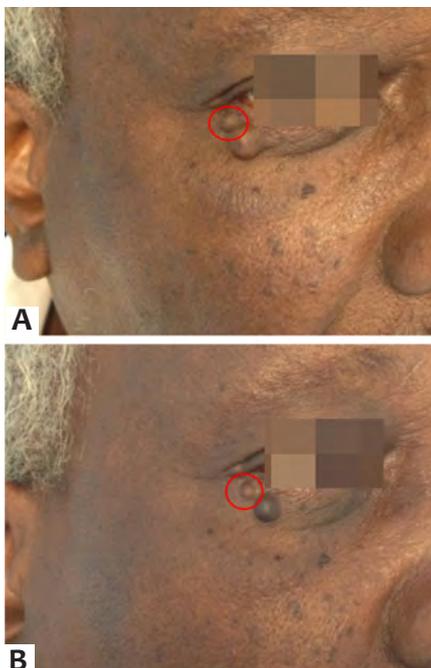


FIGURA 1: A E B - Redução de tamanho de hidrocistoma único na pálpebra inferior, adjacente a lesão névica. A antes, B após a toxina



FIGURA 2: A - antes B - Desaparecimento total da lesão após tratamento com a toxina

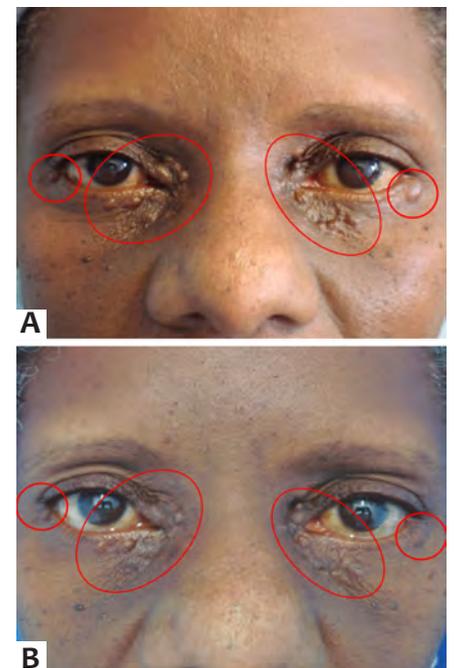


FIGURA 3: A - Múltiplos hidrocistomas de tamanhos variados e recidivantes nas pálpebras inferiores e superiores desta paciente **B** - Após a toxina: redução importante no número e tamanho das lesões

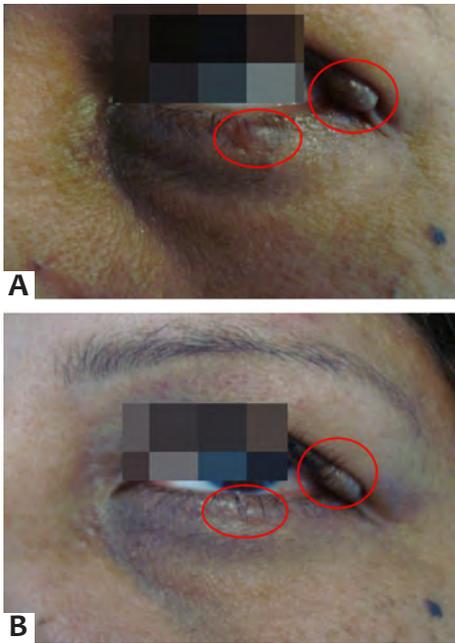


FIGURA 4: Paciente feminina com lesões na pálpebra inferior E. **A** - Antes **B** - redução do tamanho das lesões após a toxina

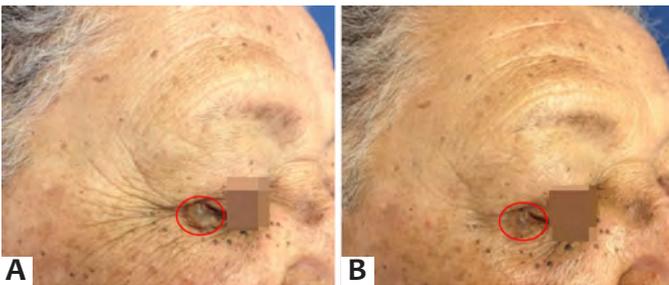


FIGURA 5: **A** - Hidrocistoma de grande dimensão na pálpebra inferior D desta senhora **B** - redução importante após aplicação de toxina botulínica

TABELA 2: Casuística encontrada na literatura

Autor	Número de casos	1ª sessão	2ª sessão
Correia et al. ²	2 casos	50U Múltiplas lesões	—
Meys e Perett ⁴	1 caso	2,5U Cinco lesões	Após dois meses: 1,5U
Kontochristopoulos et al. ⁵	1 caso	60U Múltiplas lesões	—
Bordelon et al. ¹⁶	1 caso	20U Múltiplas lesões	Após oito meses: 20U
Blugerman et al. ¹³	1 caso	5U Divididas em duas áreas	10U

entanto, vale ressaltar que, ao longo desse período, não houve o surgimento de novas lesões nem aumento do tamanho das lesões tratadas, fato este que já mostra superioridade da toxina sobre o simples esvaziamento das lesões com agulha. Nestes casos, con-

forme a literatura, a recidiva já ocorre entre duas a seis semanas depois da aplicação.^{4,11,15,16}

Diferentemente dos casos de resolução completa descritos na literatura, a maioria dos indivíduos desse trabalho obteve melhora parcial das lesões. No entanto, observação detalhada de fotos clínicas das referências citadas mostra que o tamanho das lesões desta amostra foi muito maior do que o dos casos descritos na literatura (Figuras 6A e 6B).

A grande limitação deste estudo foi não haver a medição precisa do diâmetro de cada lesão identificada. Desta forma, não se pôde correlacionar dose de toxina por milímetro de lesão, não sendo possível estimar a dose ideal para cada tamanho de hidrocistoma. No entanto, vale salientar que o tamanho preciso das lesões também não foi especificado nos artigos aqui referenciados.

Quando comparada a outras modalidades terapêuticas disponíveis (excisão cirúrgica, eletrodissecção, *laser* de dióxido de carbono, cáusticos), a toxina apresenta vantagens: além da boa evolução pós-procedimento, não existe risco de cicatrizes ines-téticas nem de discromias. Esse fato é de extrema importância, pois os hidrocistomas têm localização predominante na face e deixar uma cicatriz nessa área do corpo pode ser mais desfigurante do que a própria lesão, piorando assim a qualidade de vida do portador.

CONCLUSÃO

Apesar de os hidrocistomas serem tumores benignos, o caráter desfigurante e recidivante são elementos que devem ser ponderados na escolha terapêutica. A toxina botulínica é um procedimento ambulatorial, foi bem tolerada e mostrou-se

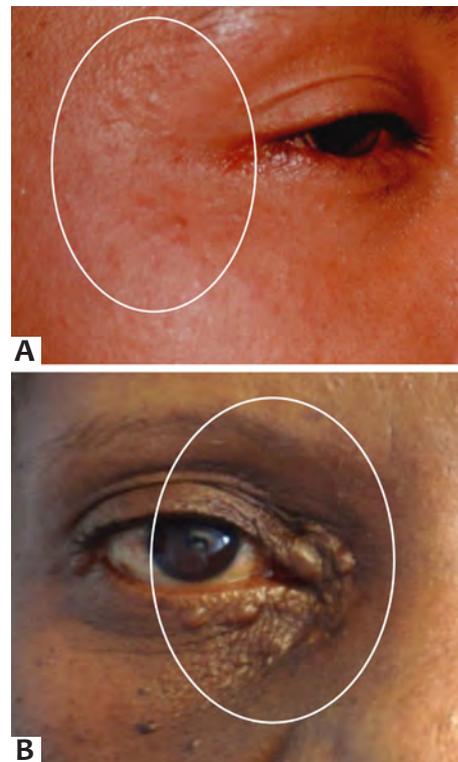


FIGURA 6: **A** - Caso descrito por Blugerman com múltiplos hidrocistomas pequenos **B** - tamanho das lesões de nossa casuística

capaz de reduzir o tamanho e o número das lesões de hidrocistoma nesta série de casos. Pode ser considerada como opção de tratamento quando comparada aos métodos tradicionais que apresentam riscos de cicatrizes e/ou discromias. Tendo em vista

não existir na literatura dose-padrão desse neuromodulador a ser administrada nem número de aplicações necessárias, os pacientes devem ser avaliados de forma individualizada, considerando-se localização, tamanho, número e impacto estético de cada lesão. ●

REFERÊNCIAS

1. Couto Júnior AS, Batista GM, Calafiori IG, Radael VC, Mendes WB. Hidrocistoma: surgical management of cystic lesions of the eyelid. *An Bras Dermatol.* 2010;85(3):368-71.
2. Correia O, Duarte AF, Barros AM, Rocha N. Multiple eccrine hidrocistomas – from diagnosis to treatment: the role of dermatoscopy and botulinum toxin. *Dermatology.* 2009;219(1):77-9.
3. Vani D, Dayananda TR, Bharathi M, Hareesh RSK, Ravikumar V. Multiple apocrine hidrocistomas: a case report. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(1): 171-2.
4. Meys R, Perrett CM. Treatment of multiple periocular eccrine hidrocistoma: is botulinum toxin or electrocautery more effective? *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(1):101-3.
5. Kontochristopoulos G, Markantoni V, Stefanaki C, Kanelleas A, Rigopoulos D, Gregoriou S. Multiple eccrine hidrocistomas treated with botulinum toxin A. *Clin Exp Dermatol.* 2010;36(1):95-6.
6. Yaghoobi R, Saboktain M, Feily A, Mehri M. Bilateral multiple apocrine hidrocistoma of the eyelids. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2009;18(3):138-40.
7. Schellini AS, Pinto APC, Marques MEA, Castilho CN, Achilles AB, Padovani CR. Eyelid eccrine and apocrine hidrocistoma – Occurrence at the "Faculdade de Medicina de Botucatu - São Paulo. *An Bras Dermatol.* 2001;76(3):283-8.
8. Verma SB. Multiple apocrine hidrocistomas: a confusing clinical diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):260-3.
9. Sarabi K, Khachemoune A. Hidrocistomas – A Brief Review. *MedGen-Med.* 2006;8(3):57.
10. Sampaio SA. Definição, características, tipos e subtipos. In: Almeida ART, Hexsel DM, editors. *Hiperidrose e toxina Botulínica.* São Paulo: Oesp Gráfica; 2003. P.41-45.
11. Osaki TH, Osaki MH, Osaki T, Viana GA. A Minimally Invasive Approach for Apocrine Hidrocistomas of the Eyelid. *Dermatol Surg.* 2016;42(1):134-6.
12. Bordelon JR, Tang N, Elston D, Niedt G, Lasic Strugar T. Multiple apocrine hidrocistomas successfully treated with botulinum toxin A. *Br J Dermatol.* 2016;176(2):488-90.
13. Blugerman G, Schavelzon D, D' Angelo S. Hidrocistomas écrinos Múltiplos. In: Almeida ART, Hexsel DM, editors. *Hiperidrose e toxina Botulínica.* São Paulo: Oesp Gráfica; 2003. P.295-8.
14. Lee MR, Ryman W. Multiple eccrine hidrocistomas. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):178-80.
15. Gupta S, Handa U, Handa S, Mohan H. The efficacy of electrosurgery and excision in treating patients with multiple apocrine hidrocistomas. *Dermatol Surg.* 2001;27(4):382-4.
16. Simpson LL. The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33(3):155-88.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Ada Regina Trindade de Almeida |  ORCID 0000-0002-4054-2344

Tratamento e acompanhamento dos pacientes. Coleta de dados, revisão da literatura e confecção do texto escrito.

Jaqueline Guerra |  ORCID 0000-0002-7837-9685

Coleta de dados, revisão da literatura e confecção do texto escrito.

Marcelo Bellini |  ORCID 0000-0002-8138-715X

Tratamento e acompanhamento dos pacientes.

Alessandra Romiti |  ORCID 0000-0002-2231-0232

Tratamento e acompanhamento dos pacientes.

Maria Victoria Suárez Restrepo |  ORCID 0000-0002-2614-6011

Coleta de dados, revisão da literatura e confecção do texto escrito.

Responsabilidade civil e suas consequências no exercício da Dermatologia

Civil responsibility and its consequences for the dermatology practice

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191116158>

RESUMO

Introdução: No Brasil estima-se que um grande número de processos de responsabilidade civil contra profissionais médicos esteja em andamento nos tribunais.

Objetivos: Analisar os acórdãos dos Tribunais de Justiça das regiões Sudeste e Sul do Brasil que envolvam o dermatologista e sua responsabilidade civil.

Métodos: Definição de protocolo de pesquisa no site dos Tribunais de Justiça dos estados da Região Sudeste e da Região Sul do Brasil.

Resultados: Foram identificados 47 acórdãos nesses estados. As principais causas que motivaram a responsabilidade civil do dermatologista estão ligadas aos procedimentos estéticos, à insatisfação do paciente em relação às condutas terapêuticas e ao erro diagnóstico. As indenizações solicitadas nos processos judiciais contra o dermatologista foram, em sua maioria, por danos morais. A perícia médica foi solicitada pelos juízes na maioria dos processos, e, em 87,2% das conclusões das perícias, não foi observado o nexo causal. As decisões judiciais favoráveis ao dermatologista ocorreram em 82,9% dos casos. Não foi possível conhecer na íntegra o processo judicial, mas apenas o relatório final.

Conclusão: Podemos concluir que fatores como a boa formação do dermatologista, sua atenção à relação médico/paciente e o cuidado ao preencher o prontuário e os documentos necessários à prática médica foram essenciais para uma perícia médica adequada e, em consequência, fundamentais para que as sentenças judiciais fossem favoráveis ao dermatologista na maioria dos casos focalizados neste estudo.

Palavras-chave: Dermatologia; Processo Legal; Responsabilidade Civil

ABSTRACT

Introduction: It is estimated that in Brazil, a large number of civil responsibility lawsuits against the medical professional are in place at the courts.

Objectives: To analyze the rulings of Justice Tribunals of the Southeast and South regions of Brazil, involving dermatologists and their civil responsibility.

Methods: Definition of a research protocol on the site of the Justice Tribunals of the Southeast and South regions of Brazil.

Results: Forty-seven rulings were identified in the States of the Southeast and South regions. The main causes motivating civil responsibility of the dermatologist are linked to aesthetic procedures, to patient dissatisfaction regarding therapies chosen and to diagnostic error. Compensations sought in lawsuits against dermatologists were mostly for moral damage. Medical evaluation was requested by the judges in most lawsuits and in 87.2% the reports did not observe a causal relationship. Court decision were in favor of the dermatologists in 82.9% of the cases. It was not possible to see the full lawsuit, only the final report.

Conclusion: We can conclude that factors such as adequate training of the dermatologist, their attention to doctor-patient relationship and when filling out patient's records and documents necessary to medical practice were essential to an adequate medical evaluation, crucial to court decisions favoring dermatologists in most cases included in this study.

Keywords: Damage Liability; Dermatology; Legal Process

Artigo Original

Autores:

Valéria Maria de Souza Framil¹

Erika Tiemi Fukunaga²

Eduardo da Costa Sá^{1,3}

Daniel Romero Muñoz^{4,5}

¹ Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

² Serviço de Assessoria de Estatística, Pós-graduação, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

³ Departamento de Medicina do Trabalho, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Disciplina de medicina legal, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Disciplina de medicina legal e bioética, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Valéria Maria de Souza Framil
Rua Sete de abril, 296, CJ11- 1º andar
Centro
01043 -000, São Paulo, SP
Brasil

E-mail: valeriapericiamedica@gmail.com

Data de recebimento: 13/06/2016

Data de aprovação: 26/07/2016

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



INTRODUÇÃO

A expressão “erro médico” diz respeito a nada mais do que a responsabilidade civil do médico perante a Justiça e é utilizada quando ocorre falha do médico em sua conduta profissional em relação a seu paciente. Segundo o Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp), é inadequado o uso dessa expressão, que deveria ser substituída por “má prática médica”, assim conceituada:

Conduta inadequada que supõe uma inobservância técnica, capaz de produzir dano à vida ou agravo à saúde de outrem, mediante imperícia, imprudência ou negligência. Esta é a condição e definição de uma má prática médica, ressaltando-se que não há erro sem dano ou agravo à saúde de terceiros.¹

Um dos conceitos de responsabilidade civil do médico vem da medicina legal que a define como:¹

A obrigação, de ordem civil, penal e administrativa, a que estão sujeitos os médicos, no exercício profissional, quando de um resultado lesivo ao paciente, por imprudência, imperícia e negligência. Tal forma de responsabilidade fundamenta-se no princípio da culpa, em que o agente dá causa a um dano, sem o devido cuidado a que normalmente está obrigado a ter, e não o evita por julgar que esse resultado não se configure.

Já na doutrina jurídica há quem considere “erro médico”:¹

O mau resultado involuntário, oriundo de falhas estruturais, quando as condições de trabalho e os equipamentos forem insuficientes para um satisfatório atendimento, ou trabalho médico danoso ao paciente que possa ser caracterizado como imperícia, imprudência ou negligência, gerando o dever de indenizar.

As demandas judiciais apareceram numa curva crescente contra os médicos à medida que a medicina evoluiu com o surgimento de novas especialidades, inovações trazidas pela tecnologia, incremento dos planos de saúde, envelhecimento da população e o expressivo aumento do número de escolas de medicina, algumas criadas para atender a finalidades empresariais e não às demandas sociais.^{1,2}

Quando o “erro médico” é citado podemos, imediatamente, associá-lo a uma falha de diagnóstico e/ou de um procedimento cirúrgico ou estético, à quebra da relação médico/paciente, ao atendimento inadequado e, atualmente, à presença do mercantilismo na medicina.¹ O Brasil não possui estatística oficial sobre “erro médico”, mas estima-se que um grande número de processos de responsabilidade civil contra profissionais médicos esteja em andamento nos tribunais.^{3,4}

Em 1988, a Constituição assegurava ao cidadão brasileiro obter informações de qualquer natureza sobre sua pessoa, incluídas as informações de seu prontuário médico. E o Código de Defesa do Consumidor (CDC) chega para assegurar o direito às informações do fornecedor de produtos ou serviços, que devem ser liberadas ao cidadão quando solicitado, incluindo os procedimentos médicos.⁴

Na literatura encontramos relatos de várias ações judiciais que revelam o comportamento da Justiça em relação aos procedimentos estéticos e aos procedimentos cirúrgicos de algumas especialidades médicas. Não observamos nenhum estudo semelhante referente à dermatologia. Assim, os acórdãos (textos

completos) dos Tribunais de Justiça das regiões Sudeste e Sul do Brasil em relação à responsabilidade civil do dermatologista foram analisados para um estudo inicial.

MÉTODO

Estudo descritivo com base na avaliação dos processos judiciais relacionados à responsabilidade civil do dermatologista e na pesquisa dos acórdãos (textos completos), ou seja, de ações judiciais já julgadas, no site dos Tribunais de Justiça dos estados das regiões Sudeste e Sul do Brasil, São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná.

O período da pesquisa, compreendido entre janeiro de 2006 e julho de 2015, foi determinado de acordo com a busca nos sites dos Tribunais de Justiça ao entrar no ítem jurisprudência. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: “erro e dermatologia”, “responsabilidade e dermatologia”, “dermatologia”, “processo e dermatologia”.

Neste estudo foram incluídas apenas as decisões judiciais relacionadas exclusivamente às atividades do médico dermatologista dentro da sua especialidade clínica, os procedimentos estéticos e os cirúrgicos. As decisões judiciais que envolviam hospitais, laboratórios, plano de saúde, prefeitura ou governo do estado não foram consideradas.

Para análise de cada acórdão foi utilizado o protocolo com os seguintes dados: número do acórdão, ano, estado, danos causados, tipos de indenização, presença da perícia médica e sentença do Judiciário em relação à responsabilidade civil do dermatologista. Após a análise dos dados levantados foram elaboradas tabelas com os resultados encontrados.

Para realizar a análise estatística foi utilizado o programa SPSS v.13.0 (Statistical Package for Social Sciences). Para verificar a associação entre perícia e sentença foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Todas as outras análises foram apenas descritivas. No teste estatístico foi adotado nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Os acórdãos ou decisões judiciais em relação à responsabilidade civil do dermatologista foram obtidos nos sites dos Tribunais de Justiça de cada estado das regiões Sudeste e Sul.

As decisões judiciais totalizaram 47 acórdãos, sendo que nas regiões Sudeste e Sul foram encontrados 37 (79,86%) e 10 (21,26%), respectivamente. A prevalência das decisões judiciais nos estados da Região Sudeste foi de 57,44% (27 acórdãos) em São Paulo; 17,02% (oito acórdãos) no Rio de Janeiro; 5,4% (dois acórdãos) em Minas Gerais e nenhum acórdão no Espírito Santo. Nos estados da Região Sul encontramos cinco acórdãos (10,63%) tanto no Rio Grande do Sul quanto em Santa Catarina, e nenhum acórdão no Paraná (Tabela 1).

As cidades em que ocorreram as decisões judiciais de responsabilidade civil das regiões Sudeste e Sul foram Assis, São Paulo, Bauru, Araraquara, Campinas, Santo André, Santos, Amparo, Americana, Taubaté, São Carlos, Marília, em São Paulo; Rio de Janeiro, no Rio de Janeiro; Lavras e Belo Horizonte, em

Minas Gerais; Porto Alegre, no Rio Grande do Sul; Itajaí, Florianópolis e Araranguá, em Santa Catarina.

A tabela 2 demonstra o período de janeiro de 2006 a julho de 2015 em que ocorreram as decisões judiciais com dois picos de aumento de processos judiciais em 2011 e 2014 relacionados à responsabilidade civil do dermatologista, citadas nos sites dos Tribunais de Justiça de cada estado das regiões Sudeste e Sul.

As causas mais frequentes que motivaram o paciente a procurar a justiça contra o médico dermatologista, conforme observado na tabela 3, foram as queixas nos procedimentos estéticos realizados por dermatologistas, com 46,80% (22 acórdãos), seguidos por efeitos colaterais de medicações (efeitos colaterais) e insatisfação com o tratamento em algumas doenças dermatológicas (acne, dermatite atópica, verruga vulgar, hanseníase), com 44,57% (21 acórdãos), conduta ética inadequada do dermatologista e casos não identificados, com 4,25% do total de acórdãos (dois acórdãos).

A tabela 4 apresenta os tipos de procedimentos estéticos envolvidos em processos judiciais de acordo com o relatório dos acórdãos examinados: laser para depilação definitiva, com 14,89% (sete acórdãos), laser para tratamento de manchas, com 8,51% (quatro acórdãos), laser para rugas, com 4,25% (dois acórdãos), *peeling* químico (sardas e manchas), com 6,36% (três acórdãos), toxina botulínica e preenchimento, com 4,25%, e os

TABELA 1: Número de casos de decisões judiciais sobre responsabilidade civil e o dermatologista nos estados das regiões Sudeste e Sul do Brasil

Sudeste	N	%
São Paulo	27	57,44
Rio de Janeiro	8	17,02
Minas Gerais	2	5,4
Espírito Santo	-	-
Sul	N	%
Rio Grande do Sul	5	10,63
Santa Catarina	5	10,63
Paraná	-	-

TABELA 2: Período de tempo em que ocorreram decisões judiciais em relação à responsabilidade civil e ao dermatologista

Ano	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
N	3	2	2	3	5	8	5	6	8	5

TABELA 3: Causas das decisões judiciais em relação à responsabilidade civil e ao dermatologista

Causas dos processos judiciais	N	%
Procedimento estético	22	46,80
Efeitos colaterais/Insatisfação com o tratamento	21	44,57
Conduta ética	2	4,25
Não identificada	2	4,25

demais procedimentos (preenchimento, dermoabrasão, hidrolipo e mesoterapia), com 2,12% (um acórdão) cada um deles.

Na tabela 5 são demonstradas as medicações e doenças dermatológicas que motivaram a queixa do paciente nos processos judiciais: vitiligo, psoríase, queratose actínica, verrugas e o fármaco flutamida, com 4,25% (dois acórdãos) em cada situação. As demais doenças dermatológicas, acne, hanseníase, melasma, HPV, dermatite atópica, extração de unha inflamada, lúpus eritematoso sistêmico, herpes-zóster, crioterapia e urticária, cada qual com 2,12% (um acórdão).

A tabela 6 demonstra a realização da perícia médica para apuração da responsabilidade civil do dermatologista, que

TABELA 4: Tipos de procedimentos estéticos envolvidos em processos judiciais de acordo com o relatório dos acórdãos do Tribunal de Justiça dos estados das regiões Sudeste e Sul

Tipos de procedimentos estéticos	N	%
Laser depilação	7	14,89
Laser rugas	2	4,25
Laser manchas	4	8,51
Peeling	3	6,36
Preenchimento	1	2,12
Toxina botulínica + Preenchimento	2	4,25
Dermoabrasão	1	2,12
Hidrolipo	1	2,12
Mesoterapia	1	2,12
Total	22	46,80

TABELA 5: Medicações e doenças dermatológicas envolvidas em processos judiciais de acordo com o relatório dos acórdãos do Tribunal de Justiça dos estados das regiões Sudeste e Sul

Medicações/Doenças dermatológicas	N	%
Vitiligo	2	4,25
Acne	1	2,12
Hanseníase	1	2,12
Melasma	1	2,12
HPV	1	2,12
Imunobiológico	1	2,12
Dermatite atópica	1	2,12
Flutamida	2	4,25
Extração de unha inflamada	1	2,12
Psoríase	2	4,25
Lúpus eritematoso sistêmico	1	2,12
Herpes-zóster	1	2,12
Crioterapia	1	2,12
Queratose actínica	2	4,25
Urticária	1	2,12
Verrugas	2	4,25
Total	21	44,57

ocorreu em 83% (39 acórdãos). A perícia médica, em 87,2% (34 acórdãos), determinou que o dano causado ao paciente estava relacionado a sua patologia e não à conduta do médico, ou seja, não foi confirmado onexo causal. Onexo causal foi confirmado em 12,8% (cinco acórdãos).

De acordo com a tabela 7, as decisões judiciais favoráveis ao dermatologista foram em primeira e segunda instâncias com 80,8% (38 acórdãos) e 82,9% (39 acórdãos), respectivamente. As decisões desfavoráveis ao dermatologista em primeira instância foram de 19,1% (nove acórdãos) e em segunda instância 17,02% (oito acórdãos).

Os dados analisados nos acórdãos demonstraram três tipos de indenizações: 76,6% (36 acórdãos) por dano moral, 55,3% (26 acórdãos) por dano material e 48,9% (36 acórdãos) por dano estético (Tabela 8).

As decisões judiciais com sentenças desfavoráveis ao dermatologista foram encontradas em oito acórdãos com os valores das indenizações, que foram arbitrados pelo juiz em cinco acórdãos (em torno de 62,5% sentenças desfavoráveis) e em apenas três acórdãos (37,5% sentenças desfavoráveis) não foram citados os valores das indenizações (Tabela 9).

TABELA 6: Presença de perícia médica e conclusão da perícia médica em relação à presença ou não donexo causal nos casos de responsabilidade civil e ao dermatologista de acordo com o relatório dos acórdãos do Tribunal de Justiça dos estados das regiões Sudeste e Sul

Perícia médica	N	%
Sim	39	83
Não	8	17
Nexo causal	N	%
Não confirmado	34	87,2
Confirmado	5	12,8

TABELA 7: Decisões judiciais sobre responsabilidade civil e dermatologista de acordo com o relatório dos acórdãos do Tribunal de Justiça dos estados das regiões Sudeste e Sul

	Decisões judiciais	
	Favorável	Desfavorável
	N (%)	N (%)
Primeira instância	38 (80,8)	9 (19,10)
Segunda instância	39 (82,9)	8 (17,02)

TABELA 8: Tipos de indenizações analisadas nos acórdãos do Tribunal de Justiça dos estados das regiões Sudeste e Sul

Tipos de indenizações	N	%
Dano moral	36	76,6
Dano material	26	55,3
Dano estético	23	48,9

DISCUSSÃO

A literatura indica que o número de processos judiciais cíveis na área médica tem aumentado muito nos últimos dez anos, e no Brasil, segundo estatísticas recentes, houve expressivo aumento no número de processos contra médicos.⁵ A prevalência das decisões judiciais cíveis que envolveram médicos dermatologistas foi maior, em ordem decrescente, em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Santa Catarina. Com relação aos estados do Espírito Santo e do Paraná não foram encontrados acórdãos. Observa-se também uma tendência ao aumento de processos judiciais cíveis na dermatologia no período de janeiro de 2006 a julho de 2015.

Um levantamento de sindicâncias do Cremesp (Codame) foi realizado para apuração de indícios de ilícitos éticos nas especialidades de dermatologia, cirurgia plástica e cirurgia bariátrica, por alegação de propostas de resultados malsucedidos. Em 2000, a dermatologia apresentou 17 sindicâncias e, em 2007, 74 sindicâncias, caracterizando uma tendência ao aumento dos processos judiciais cíveis.⁵

As decisões judiciais foram equivalentes quanto às queixas sobre os procedimentos estéticos (48,93%) e a parte clínica da dermatologia (efeitos colaterais com as medicações e insatisfação com o tratamento em algumas doenças dermatológicas, 46,80%). Quando tomamos a dermatologia como especialidade essencialmente clínica, o dermatologista assume responsabilidade civil subjetiva ou obrigação de meio:⁶

Um bom exemplo de contrato de obrigação de meio é o contrato de tratamento de saúde, firmado com o médico, pois o resultado depende de fatores que fogem ao controle do profissional, como a natureza fisiológica do paciente, sua reação aos medicamentos, entre outros fatores. O médico só está obrigado a emvidar seus melhores esforços e a aplicar as melhores técnicas e instrumentos que estiverem ao seu alcance para atingir o resultado contratado, mas não está obrigado a atingi-lo.

Quando, porém, a dermatologia envolve as áreas de cirurgia dermatológica e de dermocosmiatria passa a ser considerada medicina “estética”, como na cirurgia plástica “embelezadora” e cirurgia bariátrica. Hoje, há crescente intenção de essas atividades ser consideradas “de resultados”.⁷ O embelezamento do paciente é considerado por advogados, juízes e população responsabilidade civil objetiva por entender que o contrato entre as partes tem como objetivo final o resultado estético do paciente.⁵

Atualmente, novos conceitos vêm se tornando mais consistentes nos tribunais, em função da integração entre medicina e direito, e já há entendimento de que a medicina estética não é diferente da medicina curativa. Com base naquilo que é preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), ou seja, saúde é plenitude física, psíquica, moral e social, chega-se à percepção de que, se o paciente apresenta mal-estar por ter rugas no rosto, ele está doente. Assim, na área da dermatologia estética (dermocosmiatria e cirurgia dermatológica) deve ser considerado o princípio da *Culpa Aquiliana*, ou seja, a existência de negligência (omissão, inobservância de deveres e obrigações), imprudência (descuido, agir perigosamente) ou imperícia (inexperiência, desconhecimento). Ainda existem, contudo, tribunais

TABELA 9: Demonstra oito sentenças desfavoráveis em que os valores das indenizações por dano estético, dano material e dano moral foram arbitrados nas sentenças de acordo com os relatórios dos acórdãos do Tribunal de Justiça de cada estado das regiões Sudeste e Sul

Motivo do pedido de indenização processos judiciais desfavoráveis	Dano estético	Dano material	Dano moral	Valor arbitrado na sentença pelo judiciário
Mesoterapia	R\$ 10.000,00	-	R\$ 15.000,00	R\$ 25.000,00
Toxina botulínica/ Ptose palpebral	-	R\$ 2.069,00	R\$ 10.000,00	R\$ 7.069,00
Laser depilação hipocromia	-	R\$ 3.543,91	R\$ 10.000,00	R\$ 6.830,00
HPV	-	-	500 salários mínimos	R\$15.000,00
Flutamida – Acne Hepatite grave	-	-	R\$ 15.000,00	R\$ 30.000,00
Urticária	-	não especificado valor	não especificado valor	não especificado valor
Dermatologista contesta a perícia médica	-	não especificado valor	não especificado valor	não especificado valor
Laser depilação definitiva	-	não especificado valor	não especificado valor	não especificado valor

que consideram o procedimento estético uma relação de resultado, ou seja, o paciente mostra-se insatisfeito com o resultado, e o médico é punido. A ação do profissional passa a ser uma simples relação contratual, ignorando que a medicina não é ciência exata e que devem ser consideradas as particularidades individuais e a biologia humana.⁸

Neste estudo foi observado que o juiz solicitou a perícia médica na maioria dos acórdãos (83%) avaliados para apuração da responsabilidade civil do dermatologista. E na conclusão das perícias médicas não foi confirmado o nexo causal em 87% dos casos. A importância da perícia médica encontra-se em identificar as causas anatômicas, fisiológicas, sociais ou psicológicas relacionadas à patologia ou ao procedimento, devendo buscar o nexo de causalidade entre os eventos, pois nem sempre a conduta médica é responsável pelo insucesso terapêutico.⁹ Um prontuário bem redigido (descrição detalhada do procedimento e letra legível), termo de consentimento adequado e a efetiva relação médico/paciente são fatores essenciais para evitar os processos judiciais e conseqüentemente todo esse desgaste emocional do médico.

A perícia médica irá trazer informações necessárias ao veredicto do juiz, pois trata-se de assunto médico que vai além de seu campo de conhecimento. Assim, o perito médico que elabora o laudo médico pericial deve evitar a subjetividade e procurar manter-se dentro dos protocolos e normatizações específicos destinados a esse fim.²

As decisões judiciais referentes à responsabilidade civil do dermatologista foram julgadas em primeira e segunda instâncias. As decisões judiciais favoráveis ao dermatologista em primeira e segunda instâncias foram 80,8% (38 acórdãos) e 82,9% (39 acórdãos), respectivamente. As decisões desfavoráveis ao dermatologista em primeira instância foram 19,1% (nove acórdãos) e em segunda instância 17,02% (oito acórdãos). A diferença de percentagem nos casos favoráveis ao dermatologista foi em função de um caso em que, o profissional prescreveu *oxsoralen* creme para psoríase e não orientou o paciente quanto ao cuidado à exposição ao sol, sendo que, com o aparecimento de bolhas e queimadura evoluiu com piora do quadro clínico de psoríase. O juiz em primeira instância arbitrou sentença desfavorável e em segunda instância os desembargadores consideraram a sentença favorável ao dermatologista. A perícia médica concluiu que a

medicação indicada é utilizada para o tratamento de psoríase com exposição solar controlada e que as alterações de pele ocorridas não configuraram dano estético. Apesar da perícia médica não confirmar o nexo causal o magistrado de primeira instância julgou procedente o pedido, afirmando que:

A culpa, a falta do dever objetivo de cuidado, exsurge exatamente no momento em que o médico, em patologia de excepcional gravidade, restringe-se a afirmar que o tempo de exposição é de cinco minutos, quando o correto seria disponibilizar o equipamento de fototerapia ou, em não existindo, simplesmente proibir a exposição do paciente.¹⁰

E, em segunda instância o desembargador foi favorável ao dermatologista, argumentando:

Perícia que confirma que o médico agiu dentro das possibilidades e se utilizando de procedimento adequado. Reparação de danos. Descabimento. Obrigação de meio é a obrigação de empregar todas as técnicas, instrumentos e recursos disponíveis, e envia todos os esforços possíveis, no sentido de alcançar o resultado contratado, independentemente de esse resultado ser ou não alcançado. Obrigação de resultado é a obrigação de alcançar o exato fim contratado, independentemente das técnicas e recursos empregados. Na obrigação de meio, não alcançar o resultado contratado é circunstância admitida no contrato e não implica inexecução da obrigação, e nem em responsabilidade civil tampouco. Já na obrigação de resultado, o devedor da obrigação somente se desincumbe dela se alcançar o resultado esperado, no tempo e no modo estipulados no contrato; caso contrário, suportará a responsabilidade civil contratual, se do inadimplemento decorrer um dano, é claro.¹⁰

O mesmo ocorreu nas sentenças desfavoráveis ao dermatologista. Em um caso de depilação a laser, em primeira instância o juiz deu a sentença favorável ao dermatologista, e os desembargadores em segunda instância deram a sentença desfavorável, mas não há detalhes do caso no acórdão avaliado.

Os três tipos de indenizações foram 76,6% (36 acórdãos) por dano moral, 55,3% (26 acórdãos) por dano material, e 48,9% (36 acórdãos) por dano estético. Os valores das indenizações solicitados variam de R\$2.069,00 a R\$100.000,00 e, em outra forma descrita, de 100 a 500 salários mínimos.

Os valores arbitrados nas sentenças pelo juiz, quando o

dermatologista foi condenado, nem sempre foi o valor solicitado no processo judicial. Alguns casos observados foram o de procedimento de toxina botulínica com consequente ptose palpebral, solicitando valor total de R\$ 12.069,00. O juiz arbitrou R\$ 7.069,00. Em um tratamento a laser para depilação o valor total solicitado foi de R\$ 13.543,91, e o juiz arbitrou valor de R\$ 6.830,00. De acordo com a Justiça:

O valor a ser arbitrado a título de indenização por dano imaterial deve levar em conta o princípio da proporcionalidade, bem como as condições da ofendida, a capacidade econômica do ofensor, além da reprovabilidade da conduta ilícita praticada. Por fim, há que se ter presente que o ressarcimento do dano não se transforme em ganho desmesurado, importando em enriquecimento ilícito.¹¹

Neste estudo foi observado que em um caso de tratamento com flutamida para acne com consequente hepatite grave o valor da indenização estabelecido no processo foi de R\$ 15.000,00, e o valor arbitrado pelo juiz a ser indenizado foi de R\$ 30.000,00.

Os processos judiciais geram, além do prejuízo financeiro, desgaste emocional que se pode evitar com mais atenção à relação médico/paciente, cuidado em preencher os documentos necessários e prontuários. De acordo com o Código de Ética Médica de 2009, no capítulo X:

Art. 87. Deixar de elaborar prontuário legível para cada paciente.

§ 1º O prontuário deve conter os dados clínicos necessários para a boa condução do caso, sendo preenchido, em cada avaliação, em ordem cronológica com data, hora, assinatura e número de registro do médico no Conselho Regional de Medicina.

É muito importante enfatizar que a defesa do profissional médico é baseada na evolução dos prontuários médicos, no ter-

mo de consentimento informado, na descrição das cirurgias ou qualquer outro documento relacionado ao ato médico, que devem ser preenchidos com letra legível e sem rasuras.²

Na literatura, encontramos estudos de responsabilidade civil do médico em uma reflexão sobre o “erro médico” e a relação com as disciplinas afins às temáticas de responsabilidade civil, ética, bioética e deontologia no estado de Minas Gerais. Os autores concluem de que há necessidade de discussão durante a formação acadêmica em relação às questões éticas e jurídica como forma de compreender os aspectos que envolvem a relação médico/paciente e evitar a ocorrência do erro médico.⁸ Outros autores, também, concordam com uma abordagem de temas de direito médico nos cursos de graduação em medicina, que orientaria os futuros profissionais médicos nos aspectos jurídicos e éticos que abrangem o exercício profissional.² De acordo com alguns autores, “melhor do que se defender de um processo é preveni-lo”.¹²

CONCLUSÕES

As principais causas que levaram o dermatologista a um processo judicial civil estão ligadas aos procedimentos estéticos, consultas com queixas sobre os efeitos colaterais das medicações, insatisfação com o tipo de tratamento em algumas doenças dermatológicas e conduta ética inadequada. As indenizações solicitadas nos processos judiciais contra o dermatologista foram em sua maioria por danos morais, seguidos por danos materiais e danos estéticos. Podemos concluir que fatores como boa formação do dermatologista, boa relação médico/paciente e cuidado no preenchimento do prontuário foram essenciais para uma perícia médica adequada e, em consequência, sentenças judiciais favoráveis ao dermatologista na maioria dos casos apresentados neste estudo. ●

REFERÊNCIAS

1. Mansur N, Oliveira RA, coordinators. O médico e a justiça. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo: São Paulo; 2006.
2. Santos W, Solar. HP, Ventura, Ventura MP. Processos Judiciais em oftalmologia: Análise de possíveis fatores desencadeantes. Arq Bras Oftalmol. 2010;73(6):501-4.
3. Matiello FZ. Responsabilidade civil do médico. Sagra Luzzato: Porto Alegre; 2001.
4. Prestes Jr LCL, Tourinho EK, Rangel M. Análise médico-legal das demandas judiciais em imaginologia. Radiol Bras. 2012;45(2): 98-100.
5. Brandt RA, Monzillo PH. Ética em Saúde . Einstein: Educ Contin Saúde. 2007;5(4 pt 2):142-3.
6. Leocádio CAL, Cerqueira Neto EP, Branco LGB. Responsabilidade civil na gestão da qualidade. Editora Forense: Rio de Janeiro; 2005.
7. Ribeiro WC, Julio RS. Reflections on Medical Error and Medical Education in Minas Gerais State, Brazil. Rev Bras de Educação Médica. 2011;35(2):263-7.
8. Zanini M. Dermatologia e a “Culpa Aquiliana”. Med Cutan Iber Lat Am. 2010;38(2):94.
9. Fujita RR, Santos LC. Denúncia por erro médico em Goiás. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(3):283-9.
10. Brasil. Tribunal de Justiça do Rio de Janeiro (6. Câmara Cível). Acórdão nº 0000831-10.2006.8.19.0042-2010/Rio de Janeiro. Apelação Cível nº 0000831-10.2006.8.19.0042. Relator: Desembargador Nagib Slaibi, Julgado em 10 Nov 2010. Diário Oficial da União, Brasília, 10 nov. 2010.
11. Brasil. Tribunal de Justiça do Rio Grande do Sul (5. Câmara Cível). Acórdão nº 70032431777-2009/cível- Rio Grande do Sul. Apelação Cível nº 70032431777. Relator: Jorge Luiz Lopes do Canto, Julgado em 16 Dez 2009. Diário Oficial da União, Brasília, 16 dez. 2010.
12. Fenelon S. Aspecto ético-legais em Imaginologia. Radiol Bras. 2003;36(1):III-VI

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Valéria Maria de Souza Framil |  ORCID 0000-0002-8747-1926

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do original; obtenção, análise e interpretação dos dados

Erika Tiemi Fukunaga |  ORCID 0000-0002-9616-3765

Análise estatística

Eduardo da Costa Sá |  ORCID 0000-0001-6431-5421

Aprovação da versão final do original; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura

Daniel Romero Muñoz |  ORCID 0000-0002-4042-3070

Aprovação da versão final do original; revisão crítica do original

Avaliação histológica da redução do conteúdo melânico cutâneo após realização de microagulhamento na região anterior do colo

Histologic evaluation of the reduction of cutaneous melanin content after microneedling on the chest

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111336>

RESUMO

Introdução: A região anterior do tórax constitui área fotoexposta que apresenta efeitos do fotodano. O microagulhamento é opção segura para rejuvenescimento dessa área, promovendo também a melhora de discromias.

Objetivo: Avaliar a resposta histológica cutânea após três sessões mensais de microagulhamento para tratamento de discromias da região anterior do tórax.

Métodos: Foram realizadas, três sessões mensais de microagulhamento com agulhas de 1,5mm de comprimento, e também biópsias cutâneas antes e 90 dias após o início do estudo. As amostras histológicas foram avaliadas com as colorações de HE e Fontana-Masson. O conteúdo de melanina foi mensurado com base em *clusters* dérmicos.

Resultados: Seis pacientes com idades entre 38 e 67 anos, fototipos II-III, escala Glogau II-IV foram incluídos. Uma correlação positiva foi observada entre o tempo e o conteúdo dérmico de melanina ($p = 0,029$): três sessões de microagulhamento reduziram esse conteúdo no D90 em comparação com o tempo inicial (6.4 ± 1.7 MC em D0 versus 3.1 ± 0.4 em D90, $p = 0.05$). Três pacientes relataram melhora global da pele no D90.

Conclusões: O mecanismo proposto do microagulhamento para promover clareamento inclui proliferação de fibroblastos e neocolagênese na derme superior. Esse é o primeiro estudo a avaliar histologicamente os achados associados ao clareamento da região do tórax decorrente do microagulhamento.

Palavras-chave: Agulhas; Histologia; Melaninas; Tórax

ABSTRACT

Introduction: The chest is a photoexposed area that shows effects of photodamage. Microneedling is a safe option for the rejuvenation of this area, also leading to improvement in dyschromias.

Objective: To evaluate histologic cutaneous response after three monthly sessions of microneedling for the treatment of dyschromias on the chest.

Methods: Three monthly sessions of microneedling, with 1.5mm length needles were performed, as well as skin biopsies before and 90 days after commencement of the study. Histologic samples were evaluated with H&E and Fontana-Masson stains. Melanin content was measured based on dermal clusters.

Results: Six patients between 38 and 67 years of age, phototypes II-III, Glogau scale II-IV were included. A positive correlation was observed between the time and dermal content of melanin ($p = 0.029$): three sessions of microneedling reduced this content on D90 compared to the beginning (6.4 ± 1.7 MC on D0 versus 3.1 ± 0.4 on D90, $p = 0.05$). Three patients reported global skin improvement on D90.

Conclusions: The proposed mechanism of microneedling to promote lightening includes fibroblast proliferation and neocollagenesis in the upper dermis. This is the first study to evaluate the histology of the findings associated to lightening of the chest due to microneedling.

Keywords: Histology; Melanins; Needles; Thorax

Artigo Original

Autores:

Luiza Helena Urso Pitassi¹
Célia Luiza Petersen Vitello Kalil²
Clarissa Prieto Herman Reinehr³
Valéria Barreto Campos⁴
Christine Chaves⁵
Stella Cignachi⁶

¹ Doutora em clínica médica pela Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Cidade Universitária Zeferino Vaz – Barão Geraldo, Campinas (SP), Brasil, CEP:13083-970

² Clínica Célia Kalil - Porto Alegre (RS), Brasil

³ Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS; dermatologista

⁴ Clínica Valéria Campos – Jundiá (SP), Brasil

⁵ Farmatec – farmácia de manipulação - Porto Alegre (RS), Brasil

⁶ Clínica dra. Stella Dermatologista - Caxias do Sul (RS), Brasil.

Correspondência:

Clínica Célia Kalil
Rua Padre Chagas, 230
Moinhos de Vento
90570-080, Porto Alegre, RS
Brasil
Clínica Valéria Campos
Rua Barão de Teffé, 1000
Jardim Ana Maria,
13208-761, Jundiá, SP
Brasil
E-mail: cla.reinehr@gmail.com

Data de recebimento: 13/11/2018

Data de aprovação: 22/12/2018

Trabalho realizado na instituição:

1. Clínica Célia Kalil - Porto Alegre, RS
Brasil

2. Clínica Valéria Campos - Jundiá, SP
Brasil

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



INTRODUÇÃO

A região anterior do tórax é área reveladora do envelhecimento da pele, pois sofre exposição solar e, muitas vezes, é mantida sem tratamento.¹ O aspecto de pele fotodanificada dessa região, que apresenta flacidez cutânea, discromias, xerose, ríides, efélides e poiquilodermia, gera insatisfação estética no paciente, o qual busca opções de tratamentos eficazes, seguros e com o menor período de recuperação possível.¹ Nesse contexto, o uso do microagulhamento associado ao *drug delivery* demonstrou ser um tratamento seguro e eficaz, em meio ao arsenal terapêutico disponível.

Em estudo prévio, os autores observaram resultados clínicos positivos no rejuvenescimento global da região anterior do tórax com a realização de três sessões de microagulhamento e *drug delivery*, com melhora significativa na textura e firmeza da pele. Além disso, clinicamente observou-se melhora nas discromias, com clareamento da área tratada e uniformização da coloração da pele.²

O efeito clareador da técnica de microagulhamento associado ao *drug delivery* é descrito em pacientes com melasma recalcitrante tratados com a técnica de forma isolada ou em associação com clareadores tópicos no *drug delivery*, como ácido tranexâmico, hidroquinona, rucinol, sofora-alfa e ácido ascórbico.³⁻⁷ Estudos adicionais associando o efeito clareador do microagulhamento no tratamento da região anterior do tórax não foram encontrados na literatura, ressaltando a necessidade de mais estudos que comprovem os achados observados.

Nesse contexto, o presente estudo visa avaliar a resposta histológica observada na pele após tratamento de discromias da região anterior do colo com microagulhamento.

MÉTODOS

O presente estudo visa avaliar histologicamente a eficácia do procedimento de microagulhamento na pele da região anterior do tórax. Os pacientes foram avaliados antes do tratamento (D0) e após três sessões mensais (D90) de aplicação.

O estudo foi organizado de acordo com procedimentos de qualidade e com ciência das participantes, que assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. As pacientes foram incluídas de forma aleatória no estudo. Os critérios de exclusão abrangeram história de cicatriz quelóideana, uso de isotretinoína, tratamento com corticosteroides ou anticoagulantes, doença vascular do colágeno, presença de infecção da pele na área do tratamento, câncer de pele, verrugas e gravidez. Além disso, as pacientes foram orientadas a suspender o uso de medicamentos e/ou fitoterápicos que alterassem a coagulação sanguínea, tais como AAS, vitamina E, ginkgo biloba, cápsulas de alho, ginseng e gengibre por pelo menos três dias antes de cada procedimento de microagulhamento.

O procedimento de microagulhamento

Como preparação para o procedimento de microagulhamento, as participantes foram submetidas à demarcação da área do colo em forma de triângulo invertido, em que a linha da base do triângulo apresenta como pontos de referência o lado

externo das clavículas direita e esquerda, e o topo do triângulo converge para o centro intermamilar delimitando a área de aplicação do procedimento (Figura 1).

Após a demarcação, houve o preparo da região a ser tratada pelo microagulhamento, em que foi aplicado anestésico tópico (gel de lidocaína 23% e tetracaína 7%) uma hora antes da realização do procedimento. Estando anestesiada a região, o gel foi removido com solução de clorexidina 0,2%, e um dermatologista qualificado realizou o procedimento de microagulhamento com o aparelho Dr. Roller[®] (registro Anvisa/MS: 80669600001, importado e distribuído pela empresa MTO), um instrumento médico composto por 192 microagulhas de aço cirúrgico de 0,07mm de espessura e 1,5mm de comprimento dispostas em um cilindro (figura 2). A técnica de aplicação consiste em, com uma das mãos, posicioná-lo em ângulo de 45° sobre a área a ser tratada e, com o mínimo de pressão, realizar movimentos de dez passadas em quatro direções: horizontal, vertical, diagonal direita e diagonal esquerda. A rolagem do aparelho faz com que haja penetração das agulhas na pele muitas vezes, causando microlesões



FIGURA 1: Área do colo em forma de triângulo invertido **A** - Antes (D0) e **B** - depois (D90) da aplicação do procedimento de microagulhamento



FIGURA 2: Instrumento médico Dr. Roller[®] utilizado para realizar o procedimento de microagulhamento

que possibilitam liberação de fatores de crescimento e, assim, reestruturação do tecido.

Imediatamente após o procedimento foi realizada limpeza da pele com solução fisiológica a 0,9%. As participantes foram orientadas a realizar a limpeza diária da região com sabonete e logo aplicar um produto complementar com filtro solar mineral (inorgânico) FPS30/ PPD 11,7, à base de óxido de zinco e silicone.

Avaliação histológica das amostras de pele D0 e D90

Com o intuito de avaliar mudanças microscópicas induzidas pelo microagulhamento, foram obtidas biópsias da região tratada por meio de *punchs* de 4mm, de cada uma das seis pacientes antes e três meses após início do tratamento. As duas áreas biopsiadas nos tempos D0 e D90 localizavam-se a 1cm medialmente ao terço médio do lado direito do triângulo invertido e à distância de 0,5cm da biópsia anterior (Figura 3). (Figura 2). Finalizado o procedimento, a pele foi suturada com fio Mononylon 5-0.

As amostras de pele coletadas em D0 e D90 foram fixadas em 10% de solução de formaldeído e incorporadas em parafina. Foram, então, submetidas a cortes histológicos de 3µm e processadas utilizando-se coloração universal hematoxilina-eosina (HE). Nos cortes histológicos foram afastadas lesões inflamatórias e de origem actínica, e identificaram-se, de maneira imprecisa, a quantidade e a distribuição do pigmento melânico.

Também foi realizada a reação histoquímica de Fontana-Masson (FM), específica para a identificação de melanina, que naturalmente apresenta coloração castanho/marrom, mas nessa reação apresenta-se na cor preta, o que facilita a sua identificação. Com o intuito de demonstrar o aspecto geral da qualidade da coloração, foi realizada fotomicrografia da coloração FM com magnificação de 100x (Figura 4).

A reação de FM permitiu a categorização da distribuição e da quantidade de melanina na microarquitectura da pele. Quanto à distribuição, dois compartimentos foram considerados: a derme papilar e a derme reticular. Para se obter a quantidade de melanina, considerou-se a quantidade de grupamentos de melanina (GM) distribuídos ao longo da derme. Para a contagem dos GM, fo-

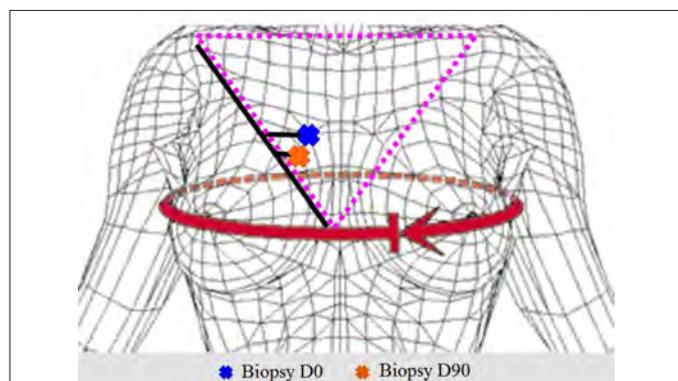


FIGURA 3: Áreas biopsiadas nos tempos D0 e D90

ram utilizados campos microscópicos com magnificação de 400x (CGA, campos de grande aumento). Para a identificação final da quantidade de GM, em cada amostra, considerou-se a média de GM/CGA. Então, determinou-se a média global da quantidade de GM/CGA, papilar e reticular, nos grupos D0 e D90.

Avaliação subjetiva

A avaliação subjetiva foi realizada por meio de um questionário estruturado respondido individualmente por todas as pacientes nos momentos D30 e D90, com base em sua percepção da área tratada quanto aos aspectos: textura, rugas, coloração, brilho, maciez, firmeza e aparência global. As respostas foram classificadas em quatro escalas quanto à melhora da pele na região tratada: 1 – nula; 2 – pouca; 3 – muita; 4 – muitíssima. Além disso, foi informado se a paciente notou “alguma melhora com o tratamento” e as respostas foram classificadas como: 1 – não; 2 – sim.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram analisados utilizando o *software* estatístico SPSS versão 21, IBM Corporation. As variáveis quantitativas foram comparadas entre D0 (antes) e D90 (depois) por GEE e comparação *post hoc* de Bonferroni. Para avaliar diferenças em variáveis qualitativas, foi conduzido teste exato de Fisher. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Seis pacientes caucasianas saudáveis com idades entre 38 e 67, fototipo de Fitzpatrick II e III, e escala de envelhecimento de Glogau entre II e IV participaram do estudo (Tabela 1).

Avaliação histológica das amostras de pele D0 e D90

Houve interação significativa entre o efeito do tempo e do tipo de derme ($p = 0,029$), assim, verificou-se que três sessões de microagulhamento (D90) tendem a reduzir a média dos gru-

TABELA 1: Características basais da amostra	
	n = 6
Idade – anos (M±DP)	55,2±11
Gênero – Mulheres (n;%)	6; 100
Fototipo* (n;%)	
II	2;33,3
III	3;50
Escala de envelhecimento**(n;%)	
II	1;16,7
III	2;33,3
IV	1;16,7
Fumo – Não (n;%)	6, 100
Uso de hormônio – Não (n;%)	5;83,3
Menopausa – Não (n;%)	3;50
Tratamento prévio – Não (n;%)	5;83,3

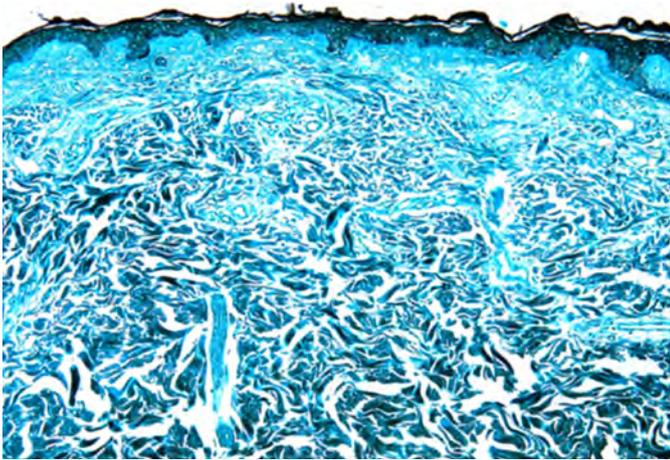


FIGURA 4: Fotomicrografia da coloração FM com magnificação de 100x demonstrando aspecto geral da qualidade da coloração

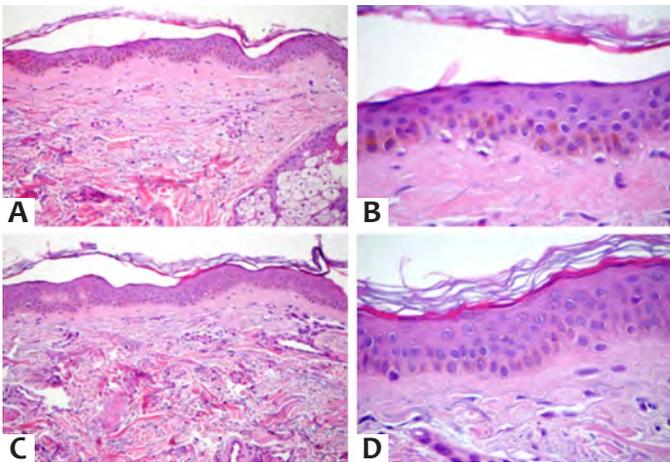


FIGURA 5: A - B: Biópsia pré-tratamento de uma paciente com fototipo II. Nessa imagem, a histologia mostra significativo número de melanócitos na camada basal da pele. Imagens foram coradas com Hematoxilina & eosina (magnificação original 40x); C-D: A análise histológica três meses após tratamento sugere redução do número de melanócitos com melhora da pigmentação da pele nas áreas tratadas com microagulhamento. A redução de melanina parece ser relativamente homogênea na extensão da epiderme avaliada (magnificação original 20x)

pamentos de melanina (GM) na derme reticular em comparação à média basal (D0) ($6,4 \pm 1,7$ foram reduzidos para $3,1 \pm 0,4$, $p = 0,05$). A Figura 5 mostra imagens histológicas antes (D0) e depois (D90) do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto às médias de GM na derme papilar entre os dois tempos ($p = 0,47$).

Avaliação subjetiva

Das seis pacientes, três relataram melhora da pele no D90; contudo, essa melhora não se apresentou estatisticamente significativa ($p = 0,256$) quando comparada aos resultados no D30. Duas pacientes não observaram melhora da área com o trata-

mento no D90 e uma não completou o questionário no final do estudo.

Três pacientes apresentaram algum tipo de sintoma na região logo após o tratamento com *roller*, entre eles: eritema, eritema com ardor e ressecamento cutâneo excessivo com leve ardência.

DISCUSSÃO

Procedimentos que estimulam os mecanismos regenerativos do próprio corpo e ativam cicatrização da injúria na pele tratada sem a formação de feridas têm sido foco de pesquisas clínicas para uma variedade de condições dermatológicas. O uso de microagulhas para indução percutânea de colágeno, decorre de microinjúrias que alcançam a derme papilar e reticular; para atingir a derme é necessário que o comprimento mínimo das agulhas seja de 1,5mm.⁸ Como resultado final há ruptura parcial da barreira cutânea, e citocinas são liberadas, como interleucina-1-alfa, interleucina-8, interleucina-6, TNF-alfa e GM-SCF. Cinco dias após a injúria uma matriz de fibronectina está formada, e o depósito de colágeno é iniciado, composto a princípio de colágeno tipo III, posteriormente substituído pelo tipo I.^{8,9}

El-Domyati *et al.*¹⁰ estudaram o efeito de microagulhamento com agulhas de 1mm para rejuvenescimento facial em 10 pacientes submetidos a seis sessões de microagulhamento, com intervalos de duas semanas entre as sessões, observando-se melhora clínica de envelhecimento da pele com as correspondentes melhoras histológicas: aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) da espessura da epiderme com melhora da formação da derme papilar.¹⁰ Após as sessões, as pacientes apresentaram eritema e edema, que regrediu em dois dias.¹⁰

Resultados de outro estudo, no qual 22 pacientes com melasma recalcitrante não responsivo a clareamento tópico e protetor solar foram tratados com duas sessões de microagulhamento com intervalo de 30 dias entre elas, demonstraram que 100% dos pacientes relataram satisfação da área tratada após o término do protocolo de tratamento.⁴ O autor conclui que o microagulhamento com agulhas de 1,5mm de comprimento pode clarear as manchas da pele de pacientes com melasma recalcitrante e que o uso de clareador de pele e protetor solar é mandatório após o procedimento.⁴ Outro estudo do mesmo autor realizou duas sessões mensais de microagulhamento em seis mulheres com melasma facial refratário.⁷ O estudo demonstrou melhora do melasma em todas as pacientes, e as análises histológicas evidenciaram espessamento epitelial, redução da pigmentação de melanina epitelial e densificação de colágeno da derme superior. O mecanismo de ação proposto, pelo qual o microagulhamento promove melhora de hiperpigmentações como o melasma, inclui a proliferação de fibroblastos e neocologênese na porção superior da derme.⁷ Esses eventos restaurariam o dano à membrana basal e na porção superior da derme, evitando o contato dos melanócitos com estímulos melanogênicos dérmicos.^{11,12} Além disso, uma vez que o microagulhamento causa espessamento epidérmico, o procedimento promoveria proteção adicional à radiação UV.⁷

Até o momento não estão disponíveis protocolos de tratamento de microagulhamento com base em evidência.¹³ No entanto, o microagulhamento é uma opção segura para tratamento de cicatrizes e rugas.¹³ Além disso, seus efeitos atingem benefício máximo entre oito e 24 semanas, com variações observadas entre os autores.^{14,15}

Em estudo recente, 12 pacientes foram tratadas com três sessões de radiofrequência microagulhada (Endymed Intensif, EndyMed Ltd., Cesarea, Israel) para rejuvenescimento da região anterior do tórax, realizadas a cada três semanas; a avaliação clínica por dois dermatologistas cegados utilizando a Global Aesthetic Improvement Scale demonstrou que 67% das pacientes tratadas apresentaram melhora global da área, o que incluiu melhora de rugas, da textura da pele e da firmeza.¹⁶ Informações clínicas a respeito da melhora de discromias da área tratada não foram mencionadas pelos autores.

O presente trabalho corrobora a literatura principalmente no que diz respeito à redução significativa dos grupamentos de melanina na derme com melhora da pigmentação da pele

nas áreas tratadas com microagulhamento. Apesar de outros parâmetros testados não mostrarem significância estatística, os dados são clinicamente relevantes para que novos estudos com amostra maior sejam conduzidos a fim de provar a eficácia desse tratamento. Reconhecemos o pequeno tamanho amostral como importante limitação do atual estudo, bem como o número de sessões de tratamento. Identificamos a necessidade de futuros estudos com amostras maiores que possam melhor representar a população e que apresentem maior tempo de seguimento para que futuramente se possa desenhar e estabelecer protocolos internacionais do tratamento com microagulhamento.

CONCLUSÃO

O microagulhamento tem-se apresentado como tratamento minimamente invasivo para promover melhora clínica e histológica do melasma. Os resultados histológicos obtidos neste estudo corroboram o que foi previamente descrito na literatura e são promissores quanto à eficácia do tratamento. ●

REFERÊNCIAS

1. Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol*. 1990;122(SUPPL 35):61-70.
2. Kalil CLPV, Campos VB, Chaves CRP, Pitassi LHU, Cignach S. Comparative, randomized, double-blind study of microneedling associated with drug delivery for rejuvenating the skin of the anterior thorax region. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(3):211-6.
3. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh D, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2013;6(3):139-43.
4. Lima E de A. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):919-21.
5. Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Annunziata MC, Mauriello MC, et al. Skin Needling to Enhance Depigmenting Serum Penetration in the Treatment of Melasma. *Plast Surg Int*. 2011;2011:158241.
6. Ustuner P, Balevi A, Ozdemir M. A split-face, investigator-blinded comparative study on the efficacy and safety of Q-switched Nd:YAG laser plus microneedling with vitamin C versus Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of recalcitrant melasma. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(7):383-90.
7. Lima EVA, Lima MMDA, Paixão MP, Miot HA. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. *BMC Dermatol*. 2017;17(1):14.
8. Lima EVA, Lima MA, Takano D. Microneedling experimental study and classification of the resulting injury. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013;5(2):110-4.
9. Kalluri H, Kolli CS, Banga AK. Characterization of Microchannels Created by Metal Microneedles: Formation and Closure. *AAPS J*. 2011;13(3):473-81.
10. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, El-Fakahany H, Farag H. Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: an objective assessment. *Int J Dermatol*. 2015;54(12):1361-9.
11. Tamega A de A, Miot HA, Moço NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen- β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(2):222-8.
12. Lee DJ, Park K-C, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur: Correspondence. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):684-6.
13. Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F, Monstrey S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(1):1-14.
14. Fabbrocini G, De Vita V, Monfrecola A, De Padova MP, Brazzini B, Teixeira F, et al. Percutaneous collagen induction: an effective and safe treatment for post-acne scarring in different skin phototypes. *J Dermatol Treat*. 2014;25(2):147-52.
15. Fabbrocini G, De Vita V, Pastore F, Annunziata MC, Cacciapuoti S, Monfrecola A, et al. Collagen induction therapy for the treatment of upper lip wrinkles. *J Dermatol Treat*. 2012;23(2):144-52.
16. Lyons A, Roy J, Herrmann J, Chipps L. Treatment of Décolletage Photoaging With Fractional Microneedling Radiofrequency. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(1):74-6.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Luiza Helena Urso Pitassi |  ORCID 0000-0001-6646-4391

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, 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 original

Célia Luiza Petersen Vitello Kalil |  ORCID 0000-0002-1294-547x

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, 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

Clarissa Prieto Herman Reinehr |  ORCID 0000-0003-1811-4519

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do manuscrito

Valéria Barreto Campos |  ORCID 0000-0002-3350-8586

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, 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 do original

Christine Chaves |  ORCID 0000-0001-8861-6499

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, 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 original

Stela Cignachi |  ORCID 0000-0003-3667-3197

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados

Uso do cloridrato de lisina na profilaxia do herpes simples nos procedimentos faciais com tecnologias

Lysine hydrochloride use in the prophylaxis of herpes simplex in facial technology-aided procedures

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2019111273>

RESUMO

Introdução: A lisina é um dos aminoácidos essenciais, cuja ação na profilaxia do herpes simples recorrente orolabial tem sido demonstrada em estudos científicos. Procedimentos de *resurfacing* facial com laser e outras tecnologias podem reativar quadros de herpes simples.

Objetivo: Avaliar a incidência de casos de herpes orolabial em pacientes submetidos a tratamentos com lasers fracionados, ablativo e não ablativo, e microagulhamento robótico, em uso profilático de L-lisina.

Métodos: Seleccionada amostra de 100 pacientes a ser submetidos a profilaxia para herpes simples com L-lisina, todos reavaliados sete dias após a sessão de laser. Caso fosse verificada infecção herpética, doses de antivirais orais equivalentes às utilizadas para o tratamento do herpes-zóster seriam prescritas, conforme orienta a literatura.

Resultados: Apenas 2% da amostra apresentou herpes simples após o procedimento com o uso da profilaxia com L-lisina; ambos os pacientes realizaram sessões de laser fracionado ablativo e apresentavam história prévia de infecção pelo herpes simples.

Conclusões: Além do baixo custo, a L-lisina é produto natural que se mostrou seguro e eficaz na profilaxia do herpes simples em procedimentos de *resurfacing*, apresentando taxa de reativação viral similar ou inferior às obtidas com o uso de antivirais.

Palavras-chave: Herpes Labial; Herpes Simples; Lasers; Lisina; Terapia a Laser

ABSTRACT

Introduction: Lysine is one of the essential amino acids, with a role in the prophylaxis of recurrent orolabial herpes simplex that has been demonstrated in scientific studies. Facial *resurfacing* procedures with laser and other technologies can reactive herpes simplex.

Objective: To evaluate the incidence of cases of orolabial herpes in patients submitted to treatments with fractional ablative and non-ablative lasers and robotic microneedling, under prophylactic L-lysine.

Methods: A sample of 100 was selected to have prophylactic L-lysine for herpes simplex. A re-evaluation of all patients was conducted seven days after laser treatment. If herpes infection was detected, doses of oral antiviral similar to those used for herpes-zoster treatment would be prescribed, guided by the literature.

Results: Only 2% of the sample demonstrated herpes simplex after the procedure with prophylactic L-lysine. Both patients underwent ablative fractional laser treatment and had past history of herpes simplex infection.

Conclusions: Besides the low cost, L-lysine is a natural product that proved to be safe and effective for the prophylaxis of herpes simplex in *resurfacing* procedures, with a similar or lower rate of viral activation to the use of antivirals.

Keywords: Herpes Simplex; Herpes Labialis; Lysine; Laser Therapy; Lasers

Artigo Original

Autores:

Victor Bechara de Castro¹
 Maria Eduarda Pires¹
 Paula Regazzi de Gusmão¹
 Alexandre de Almeida Filippo¹
 Manuela da Silva¹

¹ Departamento de Laser, Santa Casa de Misericórdia - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Correspondência:

Dr. Victor Bechara de Castro
 R. Santa Luzia, 206
 Centro,
 20020-022, Rio de Janeiro, RJ
 Brasil
 E-mail: becharavic@yahoo.com.br

Data de recebimento: 22/10/2018

Data de aprovação: 22/12/2018

Trabalho realizado no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



INTRODUÇÃO

A L-lisina é um dos oito aminoácidos essenciais, cuja ação na profilaxia do herpes simples recorrente orolabial e abreviação do curso dessa patologia vem sendo demonstrada em estudos científicos.¹ O mecanismo de ação envolvido é decorrente da interação da lisina com a arginina, um aminoácido essencial para a replicação do vírus do herpes. A lisina aumenta a eliminação renal e intestinal da arginina e compete com o transporte celular desta, além de induzir a ativação da enzima arginase.¹

O ciclo de replicação viral do herpes simples varia de quatro a 12 horas e resulta, normalmente, em morte celular. No entanto, em células neuronais, o vírus permanece em estado latente, até o momento de sua reativação, como em tratamentos de *resurfacing* com laser.²

Griffith e colaboradores demonstraram redução da recorrência e do tempo de recuperação dos casos de herpes simples quando submetem 45 pacientes com quadro de herpes orolabial recorrente ao tratamento com dose diária de 312-1200mg de lisina.³

Pacientes submetidos a procedimentos de *resurfacing* facial com laser são passíveis de reativação à reativação do HSV. Um estudo com 907 pacientes que sofreram esse procedimento com laser de CO₂ relatou incidência de infecção aguda pelo HSV de 3%, que foi reduzida para 1% após a profilaxia com aciclovir. Dados publicados em 2001 relativos a taxas de herpes simples antes do uso de antivirais nesses procedimentos são de uma análise retrospectiva e de ensaio clínico com controle histórico. No primeiro, seis (50%) dos 12 pacientes com história de episódios de herpes simples orofacial que haviam sido submetidos à dermoablação ou *peeling* químico com fenol desenvolveram lesões no pós-procedimento. No ensaio clínico, a profilaxia com famciclovir foi realizada em 121 pacientes submetidos ao laser de CO₂ facial, utilizando controle histórico de 127 pacientes com o mesmo procedimento sem profilaxia, o qual demonstrou taxa de reativação de 9,4%.^{4,5}

A dose exata e o tempo de tratamento com L-lisina necessários para reduzir os surtos de herpes simples orolabial ainda não foram estabelecidos. Deve-se considerar no tratamento profilático o tempo necessário de reepitelização que, após tratamentos ablativos fracionados, costuma durar de 5,5 dias (Erbium-Yag) a 8,5 dias (Laser CO₂).⁶

Griffith RS e colaboradores, em estudo multicêntrico, duplo-cego, caso-controle, demonstraram que uma dose diária de L-lisina de 3000 mg por 6 meses foi capaz de diminuir o número de surtos de herpes orolabial e o tempo de recuperação, além de reduzir a gravidade dos sintomas.⁷ Em seu estudo, Mc Cune MA e colaboradores notaram resultado semelhante nos pacientes em uso de dose diária de 1248mg de L-lisina, embora não tenham percebido redução no tempo de recuperação.⁸

O objetivo deste trabalho é avaliar a incidência de casos de herpes orolabial em pacientes submetidos a tratamentos com laser fracionado, ablativo e não ablativo, e microagulhamento robótico, em uso profilático de L-lisina.

Métodos: Pacientes acima de 18 anos, que seriam submetidos eletivamente a *resurfacing* com laser fracionado ablativo

vo e não ablativo ou microagulhamento robótico (com ou sem radiofrequência), que apresentassem ou não história prévia de infecção pelo herpes vírus simples, realizaram profilaxia com uma cápsula de 500mg de L-lisina, três vezes ao dia ingerida às refeições, iniciada sete dias antes e continuada durante sete dias após o procedimento. Foi realizada reavaliação de todos os pacientes sete dias após a sessão de laser. Nos casos em que se verificou infecção herpética, doses de antivirais orais equivalentes às utilizadas para o tratamento do herpes-zóster foram prescritas, conforme orienta a literatura.

Crterios de exclusão: Gravidez ou lactação, vigência de profilaxia para herpes simples com outras medicações, hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula da L-lisina, portadores de doenças renal e/ou hepática.

Local: Setor de Laser do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com amostra de 100 pacientes.

Descrição dos métodos utilizados para avaliar os resultados: A avaliação dos resultados foi realizada pela análise clínica dos casos de ativação de herpes orolabial, comparando-os, de acordo com o procedimento realizado e história prévia ou não de herpes simples.

RESULTADOS

Cem pacientes foram submetidos a procedimentos com tecnologias na face e foram orientados a realizar profilaxia com L-lisina. A maioria da amostra pertencia ao sexo feminino (Gráfico 1).

O procedimento mais realizado foi o laser fracionado ablativo, seguido de radiofrequência microagulhada e laser fracionado não ablativo (Gráfico 2).

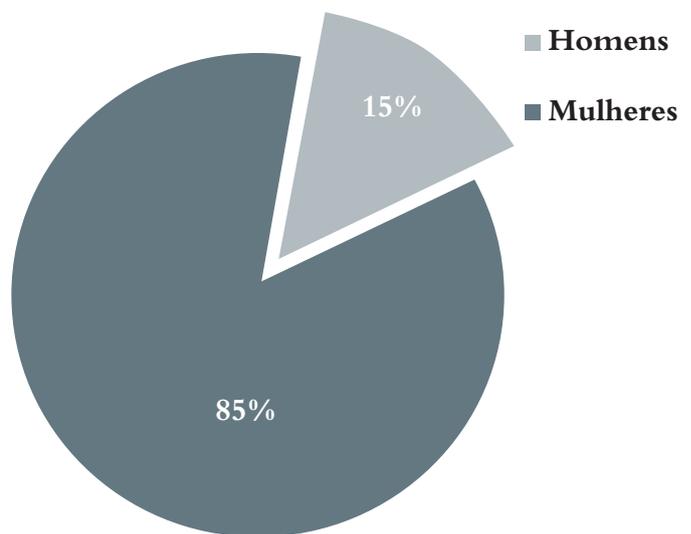


GRÁFICO 1: Sexo dos pacientes submetidos ao tratamento

História prévia de herpes simples labial foi relatada por 21% dos pacientes.

Apenas 2% da amostra apresentou herpes simples após o procedimento com o uso da profilaxia com cloridrato de lisina. Esses pacientes realizaram tratamento com laser ablativo fracionado e apresentavam relato de infecção prévia pelo herpes simples (Gráfico 3).

DISCUSSÃO

Griffith *et al.*, bem como Pedrazini e colaboradores, mostraram resultados positivos na redução da incidência e recorrência do herpes simples com a administração do L-lisina durante seis meses e um mês, respectivamente.^{7,9}

Apesar da comum ocorrência de reativação do herpes vírus simples após procedimentos de *resurfacing* faciais, ainda não existem protocolos na literatura para a aplicação da L-lisina como esquema profilático.

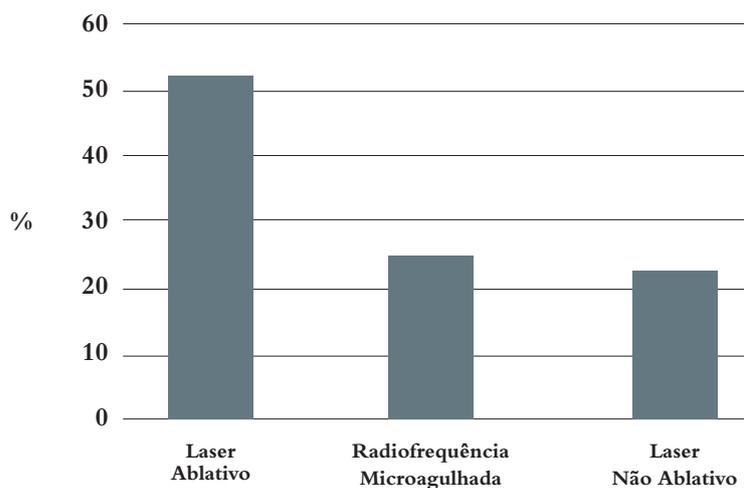


GRÁFICO 2: Número de procedimentos realizados

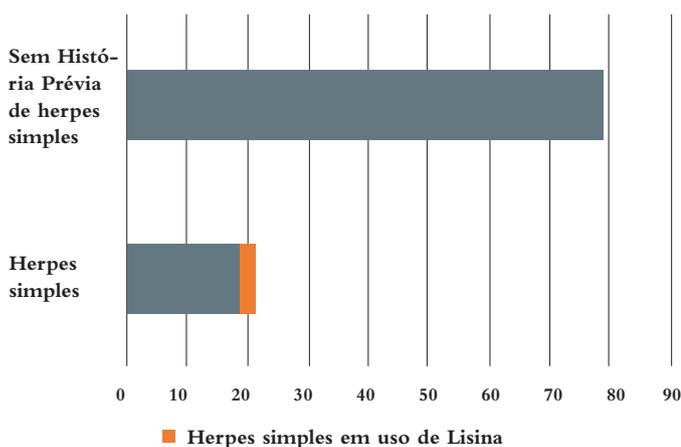


GRÁFICO 3: Número de pacientes com e sem história prévia de herpes simples e percentual de pacientes que tiveram herpes simples após procedimento

Neste estudo, em vigência de profilaxia com L-lisina, evidenciamos que 2% dos pacientes apresentaram lesões de herpes simples labial após procedimentos com tecnologia. Esses casos foram brandos, tratados com antiviral, evoluindo sem cicatrizes inestéticas ou outras complicações.

Nosso estudo é concordante com os resultados de Wall *et al.*, em que 1,1% da amostra de pacientes que realizaram sessões de laser ablativo fracionado de CO₂ teve lesões de herpes simples mesmo em vigência de profilaxia com famciclovir 250mg/dia, iniciada dois dias antes e mantida durante cinco dias depois do procedimento. Esses pacientes não tinham história prévia de infecção orofacial por herpes simples.⁵

Já os trabalhos de Alster & Nanni e Naouri *et al.*, mostram índices mais altos de complicações por surgimento de lesão herpética após laser fracionado ablativo. No primeiro, 10,1% dos pacientes apresentaram lesões clínicas compatíveis com herpes simples em vigência de famciclovir profilático durante 11 dias. O segundo evidenciou incidência de herpes em 10,6% dos pacientes em uso de valaciclovir durante sete dias.^{10,11}

Cohen *et al.*, em análise envolvendo 730 pacientes submetidos a sessões de lasers ablativos e não ablativos fracionados, e realizando profilaxia com valaciclovir 500mg/dia iniciada 48 horas antes do procedimento, demonstraram a ocorrência de apenas cinco casos de reativação viral, que evoluíram sem formação de cicatrizes ou resultados inestéticos.¹²

Nos estudos de Gilbert & McBurney, ao contrário da maioria dos trabalhos existentes na literatura, não houve relatos de ocorrência de lesões herpéticas no pós-procedimento. No entanto, vale ressaltar que nesse caso foram utilizados critérios exclusivamente laboratoriais para detecção da infecção viral, mesmo que lesões clínicas compatíveis com o quadro em questão tenham ocorrido. Dos 84 pacientes analisados por Gilbert & McBurney, 16 apresentaram vesicopústulas, erosões, prurido ou ardor após o procedimento. Laboratorialmente, quatro desses casos demonstraram crescimento de *Staphylococcus*, quatro apresentaram presença de organismos gram-negativos, e um indivíduo teve crescimento de *Candida albicans* na cultura. Os outros oito casos tiveram culturas virais, fúngicas e bacterianas negativas.¹³

A maioria dos autores argumenta que quadros clinicamente suspeitos devem ser considerados herpes simples, uma vez que os sinais e sintomas característicos das lesões herpéticas não são encontrados no epitélio lesionado. Além disso, métodos laboratoriais tradicionais usados para detectar o HSV (esfregaço de Tzanck, cultura) talvez sejam menos precisos nesse cenário.¹⁰

Espera-se que estudos futuros utilizem o teste laboratorial de reação em cadeia da polimerase (PCR) específico do HSV, que recentemente se tornou disponível, para uma avaliação mais fidedigna e precisa de casos suspeitos.

Em nossa casuística não foram relatados eventos adversos associados ao uso do cloridrato de lisina. Em contrapartida, a ocorrência de náuseas e cefaleia associada ao uso profilático de valaciclovir e famciclovir é relativamente frequente.⁵

CONCLUSÃO

Além do baixo custo, a lisina empregada no presente estudo é produto natural que se mostrou seguro para uso com fins de profilaxia pré-procedimentos, apresentando ocorrência de lesão herpética semelhante ou menor à encontrada na literatura.

Nosso estudo é pioneiro, sendo que ensaios clínicos controlados randomizados em amostras maiores são necessários para que a eficiência dessa droga seja comprovada para esse uso. Po-

demos, contudo, concluir que a L-lisina apresentou resultados positivos, sendo nova opção no arsenal terapêutico do dermatologista. ●

AGRADECIMENTOS

Agradecimento aos pacientes que se comprometeram a terminar o protocolo.

REFERÊNCIAS

1. Miller CS, Foulke CN. Use of lysine in treating recurrent oral herpes simplex infections. *Gen Dent*. 1984; 32(6):490-3.
2. Corey L, 2005. Herpes simplex virus. In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolan, R. (Eds.), *Mandell's Principles and Practice of Infectious Diseases*, sixth ed. Churchill Livingstone, New York, pp. 1762-1780.
3. Griffith RS, Norins AL, Kagan C. A multicentered study of lysine therapy in Herpes simplex infection. *Dermatologica*. 1978;156(5):257-67.
4. Gilbert S; Improving the outcome of facial resurfacing-prevention of herpes simplex virus type 1 reactivation, *J Antimicrob Chemother*. 2001; 47(suppl T1):29-34.
5. Wall SH, Ramey SJ, Wall F. Famciclovir as antiviral prophylaxis in laser resurfacing procedures. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104(4):1103-8.
6. Buthani T, Batra SR, *Dermatologia Cosmética*, 1 edição, Rio de Janeiro, Elsevier Editora, 2009. Dispositivos ablativos, cap 7, pp 238-242
7. Griffith RS, Walsh DE, Myrmele KH, Thompson RW, Behforooz A. Success of L-lysine therapy in frequently recurrent herpes simplex infection. Treatment and prophylaxis. *Dermatologica*. 1987; 175(4):183-90.
8. McCune MA, Perry HO, Muller SA, O'Fallon WM. Treatment of recurrent herpes simplex infections with L-lysine monohydrochloride. *Cutis*. 1984; 34(4):366-73.
9. Pedrazini MC, Cury PR, Araújo VC, Wassall T. Efeito da lisina na incidência e duração das lesões de herpes labial recorrente. *RGD*. 2007; 55(1):7-10.
10. Nanni CA, Alster TS. Complications of carbon dioxide laser resurfacing: an evaluation of 500 pts. *Dermatol Surg*. 1998; 24(3):315-20.
11. Naouri M, Delage M, Khallouf R, Georgesco G, Atlan M. CO2 fractional resurfacing: Side effects and immediate complications. *Ann Dermatol Venereol*. 2011; 138(1):7-10.
12. Cohen SR, Goodacre A, Lim S, Johnston J, Henssler C, Jeffers B, et al. Clinical Outcomes and Complications Associated with Fractional Lasers: A Review of 730 Patients. *Aesthetic Plast Surg*. 2017; 41(1):171-78.
13. Gilbert S, McBurney E. Use of valacyclovir for herpes simplex virus-1 (HSV-1) prophylaxis after facial resurfacing: A randomized clinical trial of dosing regimens. *Dermatol Surg*. 2000; 26(1):50-4.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Victor Bechara de Castro |  ORCID 0000-0003-1651-2919

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, 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 original.

Maria Eduarda Pires |  ORCID 0000-0002-5755-5328

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, 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 original.

Paula Regazzi de Gusmão |  ORCID 0000-0002-7060-6062

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, 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 original.

Alexandre de Almeida Filippo |  ORCID 0000-0001-9550-5156

Análise estatística, aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, 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 original.

Manuela da Silva |  ORCID 000-003-4419-5722

Elaboração e redação do original.

O uso da dermatoscopia da placa ungueal e de sua borda livre auxiliando o diagnóstico do onicomatricoma

The use of dermoscopy of the nail plate and its free margin to help the diagnosis of onychomatricoma

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911102>

RESUMO

Onicomatricoma é tumor da matriz ungueal com características clínicas bem conhecidas, porém muitas vezes subdiagnosticadas. É frequentemente confundido com onicomicose devido ao espessamento da placa ungueal. A dermatoscopia da placa e de sua borda livre permite a visualização de características importantes para o diagnóstico, muitas vezes não observadas a olho nu.

Palavras-chave: Dermoscopia; Doença das unhas; Neoplasias; Unhas/Patologia

ABSTRACT

Onychomatricoma is a tumor of the nail matrix with well-known clinical features; however, sometimes underdiagnosed. It is often mistaken for onychomycosis due to thickening of the nail plate. dermoscopy of the plate and its free margin allows the visualization of important features for the diagnosis, many times not seen with the naked eye.

Keywords: Dermoscopy; Nail Diseases; Nails/Pathology; Neoplasms

INTRODUÇÃO

Onicomatricoma é neoplasia benigna específica do complexo ungueal, sendo o único tumor em que a alteração da placa ungueal é produzida ativamente pela lesão. Ocorre na matriz ungueal com projeções digitiformes, provocando alterações na unha. Espessamento da placa ungueal, estrias longitudinais, coloração amarelada e hemorragias em estilhaço são as características clínicas mais frequentes. O diagnóstico clínico é difícil não só pelo desconhecimento do tumor, mas também quando a lesão é pequena. Normalmente a lesão da placa ungueal é confundida e tratada como onicomicose.¹⁻³ A dermatoscopia da placa, o *clipping* ungueal, a ultrassonografia e a ressonância magnética auxiliam o diagnóstico. O tratamento é cirúrgico com a retirada total do tumor, e o exame anatomopatológico define o diagnóstico.

RELATOS DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo feminino, branca, 61 anos, com queixa de lesão na unha do segundo QDD há três anos. Foi submetida à terapia sistêmica e tópica com antifúngico por um ano sem melhora. Negava qualquer sintoma.

Ao exame clínico observamos espessamento parcial da placa ungueal no lado externo, bem como coloração amarelada. À dermatoscopia foram observados dois pontos correspondentes a estrias hemorrágicas, bem como dois pequenos orifícios de permeio à hiperqueratose na visão frontal da parte livre da unha, que não foram vistos a olho nu (Figura 1). Diante desses achados foi feita a hipótese de onicomatricoma. A ultrassonografia não

Diagnóstico por imagem

Autores:

Eckart Haneke^{1,2,3,4}

Nilton Di Chiacchio⁵

¹ Departamento de Dermatologia, Inselspital - Bern University Hospital, University of Bern - Bern, Suíça

² Dermatology Practice Dermatikum - Freiburg, Alemanha

³ Centro de Dermatologia Epidermis, Instituto CUF - Porto, Portugal

⁴ Department de Dermatologia, Ghent University Hospital - Gent, Bélgica

⁵ Clínica de Dermatologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Rua Dr Cesar, 62 cj 35

02013-000, São Paulo, SP

Brasil

E-mail: ndichia@terra.com.br

Data de recebimento: 18/02/2019

Data de aprovação: 14/03/2019

Trabalho realizado: Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



foi realizada por motivos financeiros. Optamos pela exploração cirúrgica e pelo exame anatomopatológico, que confirmou a hipótese clínica e dermatoscópica.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, branca, 54 anos, com coloração amarelada da unha do polegar direito, sem sintomas subjetivos. Foi tratada como onicomicose com ciclopirox tópico e depois com 250mg de terbinafina diariamente durante quatro meses sem melhora.

A observação da margem livre da unha revelou espessamento circunscrito com alguns pequenos orifícios. A dermatoscopia (Figura 2) demonstrou tonalidade esbranquiçada da lúnula

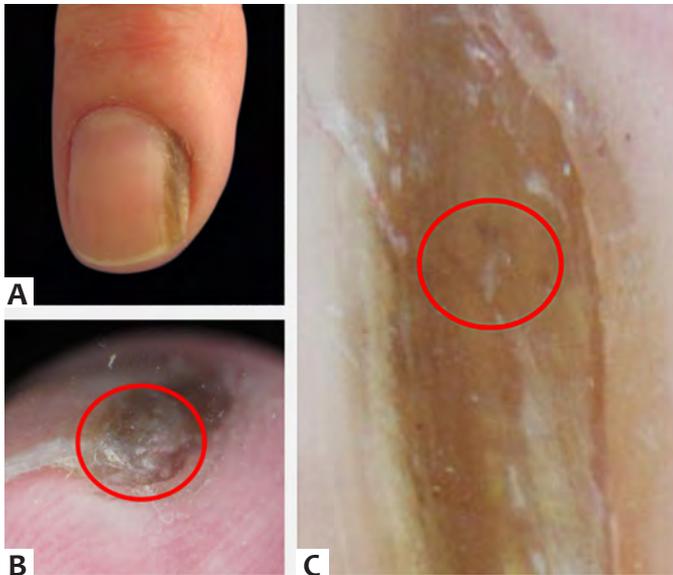


FIGURA 1 – A: Visão clínica mostrando espessamento da placa ungueal com coloração acastanhada. **B:** Dermatoscopia da borda livre onde é possível ver pequenos orifícios. **C:** Hemorragia em estilhaço não observadas a olho nu

e capilares longos e esticados. Isso é característico das projeções digitiformes do tumor e podem atingir os orifícios da placa ungueal (produzidos pelo tumor), podendo ser observado ao exame histopatológico. Algumas vezes os capilares permanecem até a extremidade livre da lâmina ungueal e a unha sangra quando é cortada.

REFERÊNCIAS

1. Di Chiacchio N, Tavares GT, Tosti A, Di Chiacchio NG, Di Santis E, Alvarenga L, et al. Onychomatricoma: epidemiological and clinical findings in a large series of 30 cases. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1305-7.
2. Di Chiacchio N, Tavares GT, Padoveze EH, Bet DL, Di Chiacchio NG. Onychomatricoma. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013;5(1):10-4.



FIGURA 2 – Lúnula esbranquiçada com capilares no sentido longitudinal

DISCUSSÃO

O diagnóstico do onicomatricoma permanece um desafio para os dermatologistas.²

Além das alterações clínicas, a dermatoscopia da placa, o *clipping* ungueal,⁴ a ultrassonografia⁵ e a ressonância magnética³ auxiliam o diagnóstico. O dermatoscópio já faz parte da rotina do exame dermatológico e em muitos casos evita a realização de exames dispendiosos e muitas vezes inacessíveis.

O tumor originado na matriz tem aspecto tufoso com projeções digitiformes formando e preenchendo cavidades que vão desde a parte proximal até a borda livre da unha. Isso explica os orifícios observados na parte livre da borda distal da placa, como também a presença de capilares nos túneis preenchidos pelas projeções tumorais. As estrias hemorrágicas observadas ocorrem devido a sangramentos pontuais de capilares ungueais.³

A dermatoscopia da placa ungueal auxiliou o diagnóstico nos casos apresentados. A coloração amarelada da placa ungueal, estrias hemorrágicas e orifícios na borda livre da placa ungueal, não vistos a olho nu, tornaram-se evidentes no caso 1. Alterações na coloração da lúnula e presença de capilares longos que correm na direção distal da placa são característicos e denotam as projeções digitiformes do tumor, como observado no caso 2.

Frente aos achados clínicos e à melhor visualização por meio do dermatoscópio foi possível diagnosticar o onicomatricoma. ●

3. Richert B, André J. L'onychomatricome. *Ann Dermatol Venereol.* 2011; 138(1):71-4.
4. Miteva M, Farias DC, Zaiac M, Romanelli P, Tosti A. Nail clipping diagnosis of onychomatricoma. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1117-8.
5. Soto R, Wortsman X, Corredoira Y. Onychomatricoma: Clinical and Sonographic Findings. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1461-2.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Eckart Haneke | ORCID 0000-0001-9957-1441
Envio de um caso com descrição, revisão geral

Nilton Di Chiacchio | ORCID 0000-0001-9536-2263
Envio de um caso com descrição, elaboração do texto final, revisão geral

Criobiópsia na prática dermatológica

Criobiopsy in dermatological practice

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111217>

RESUMO

A biópsia de pele é ferramenta propedêutica importante e indispensável para o médico dermatologista. O método convencional de biópsia, com a utilização de anestésicos locais, campos estéreis, instrumental cirúrgico (*punch*, bisturi, pinças, tesoura) e fios de sutura, exige equipe, tempo e considerável investimento financeiro. A criobiópsia é método simples, que, por meio do criocautério, faz a extração de fragmentos de pele de boa qualidade para análise histopatológica, o que a torna excelente alternativa às biópsias convencionais.

Palavras-chave: Biópsia; Criocirurgia; Dermatologia; Histologia; Procedimentos Cirúrgicos Ambulatoriais

ABSTRACT

Skin biopsy is an important introductory tool and also essential for the dermatologist. The conventional biopsy method, with the use of local anesthetics, sterile fields, surgical instruments (punch, scalpel, forceps, scissors) and suture material demand staff, time and considerable financial investment. Cryobiopsy is a simple method, where by using the cryocautery an extraction of good quality skin fragments is made for histopathologic analysis, making it an excellent alternative to the conventional biopsies.

Keywords: Ambulatory Surgical Procedures; Biopsy; Cryosurgery; Dermatology; Histology

INTRODUÇÃO

O estudo histopatológico de fragmentos de pele é método propedêutico indispensável no cotidiano do médico dermatologista. As biópsias de pele convencionais demandam instrumental cirúrgico esterilizado, sala de cirurgia, equipe de enfermagem e maior tempo cirúrgico, bem como anestesia local, que pode causar dor e angústia em pacientes que apresentam fobia de agulhas.¹ Existe no Brasil fator complicador a esse respeito, desde a divulgação da Resolução CFM nº 2.056/2013 – exigindo que locais em que se realizam procedimentos com anestesia local tenham disponibilidade de equipamentos e medicamentos mínimos para o atendimento de intercorrências, como parada cardiorrespiratória e anafilaxia – o que torna itens como balão de oxigênio, desfibrilador, aspirador e drogas vasoativas, materiais obrigatórios no consultório dermatológico, espaço em que se realizam pequenas cirurgias. Tal medida desestimula a realização de biópsias convencionais em consultórios dermatológicos. A criobiópsia, portanto, é boa alternativa para obtenção do fragmento cutâneo a ser estudado.

Como eu faço?

Autores:

Rachel de Avila Coelho¹

Luiz Fernando de Oliveira Santana¹

Juliana Cristina Silva Fraga¹

¹ Dermatologia, Hospital da Polícia Militar - Belo Horizonte (MG), Brasil

Correspondência:

Dr. Rachel de Avila Coelho

Rua Pacífico Mascarenhas, s/n

Santa Efigênia

30110-013, Belo Horizonte, MG

Brasil

E-mail: rachelavilacoelho@yahoo.com.br

Data de recebimento: 07/07/2018

Data de aprovação: 11/04/2019

Trabalho realizado na Instituição:
Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



Descrição da técnica

A técnica consiste em:

1) Antissepsia tópica do local onde se deseja realizar a criobiópsia.²

2) Pulverização de nitrogênio líquido sobre a lesão, à distância de 2,5 a 3,8cm, durante quatro a cinco segundos até o congelamento completo da lesão, visualizado pelo branqueamento (Figura 1).²

3) *Shaving* na base da lesão, com lâmina de bisturi nº 15, assim que se inicia o descongelamento, momento em que o tecido ainda oferece alguma resistência (Figuras 2 e 3).²

4) Retirado, o fragmento é transferido imediatamente para um frasco com solução de formaldeído.²

5) Antes do descongelamento completo da pele, um *swab* embebido em cloreto de alumínio a 20% é pressionado suavemente sobre o local, para hemostasia (Figura 4).²

DISCUSSÃO

A criobiópsia é método de obtenção de fragmento cutâneo para estudo histopatológico, que utiliza equipamento de uso rotineiro nos consultórios dermatológicos e que dispensa o uso de anestésicos locais e infraestrutura complexa para sua realização.



FIGURA 1: Pulverização de nitrogênio líquido sobre a lesão



FIGURA 3: Exérese completa da lesão



FIGURA 2: *Shaving* na base da lesão



FIGURA 4: Aplicação local de *swab* embebido em cloreto de alumínio a 20% para hemostasia

O procedimento é indicado para lesões benignas, pré-malignas e cânceres de pele não melanoma. Dessa forma, a técnica pode ser realizada na maioria dos casos com indicação rotineira de biópsia, como: carcinomas basocelular e espinocelular, ceratoses actínicas, nevos e lesões inflamatórias ou infecciosas de diagnóstico às vezes dúbio (granuloma facial, granuloma anular, moluscos contagiosos, angiomas, fibromas moles, ceratoses seborreicas, verrugas virais, etc.).^{2,3}

Poucas condições limitam o uso da criobiópsia, que, entretanto, não deve ser realizada em pacientes portadores de patologias que são induzidas ou exacerbadas pela exposição ao frio – como crioglobulinemia, doença de Raynaud, urticária induzida pelo frio e história prévia de injúria induzida pelo frio – nem em locais com circulação sanguínea deficitária.⁴

As complicações do procedimento são normalmente leves e dependentes da familiaridade do médico com a técnica. A mais frequente é a discromia, em especial a hipopigmentação, que é o tipo mais comum, devido à destruição dos melanócitos provocada pelo frio.⁴ Em indivíduos com fototipo alto, a hiperpigmentação pós-inflamatória também pode ocorrer. O surgimento de cicatrizes deprimidas é resultante de criobiópsia realizada de forma profunda, mas normalmente se resolve espontaneamente.⁴ Nas áreas pilosas, pode ocorrer alopecia cicatricial permanente, resultante da destruição do folículo piloso pelo congelamento.⁴ Por fim, se a criobiópsia for realizada na matriz ungueal ou nas cartilagens (nasal ou auricular), pode acontecer distorção tecidual, secundária à formação de entalhes ou retrações.⁴

Com relação à qualidade do fragmento de pele obtido pela criobiópsia, a análise histopatológica das peças não evidencia nenhuma formação de dano tecidual ou artefatos nos espécimes avaliados depois de submetidos a baixas temperaturas (Figura 5).^{1,2} Para evitar a autólise das células, a peça histológica é colocada em formol para preservar a morfologia e a composição química dos componentes teciduais, o que contribui para uma análise histopatológica fidedigna.⁵⁻⁷

CONCLUSÃO

Os autores descrevem nova técnica com o objetivo de divulgar procedimento seguro, praticamente indolor, de baixo

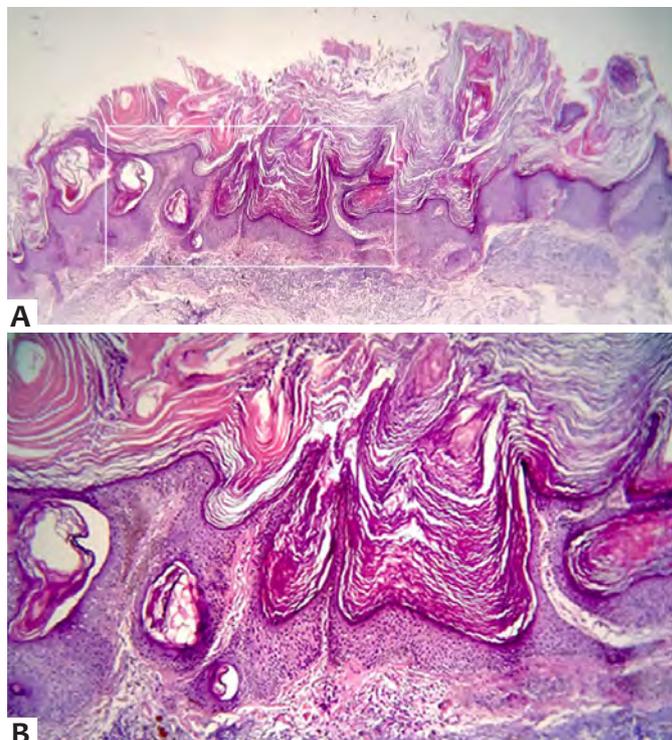


FIGURA 5: **A** - Lâmina de Hematoxilina & eosina de fragmento de criobiópsia, em pequeno aumento, evidenciando tumor de pele caracterizado por hiperkeratose, acantose, papilomatose e pseudocistos córneos. **B** - Lâmina de Hematoxilina & eosina de fragmento de criobiópsia, em aumento maior, evidenciando hiperkeratose, acantose, papilomatose e pseudocistos córneos

custo, eficaz e que pode ser de grande valia na prática diária dermatológica.

Diante da nova legislação vigente, a técnica é alternativa viável à maioria dos dermatologistas e permite mais agilidade na realização de biópsias cutâneas.

A experiência promissora das criobiópsias em outros campos da medicina, como na pneumologia, que pratica biópsias traqueobrônquicas desde a década de 1980, nos mostra o quanto a cirurgia dermatológica ainda pode evoluir e se beneficiar com a utilização mais frequente dessa técnica.^{5,6,8-10} ●

REFERÊNCIAS

1. Pasquali P, Freitas-Martinez A, Fortuño-Mar A. Cryobiopsy: An alternative technique to conventional shavebiopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):867-8.
2. Pasquali P, Freitas-Martinez A, Fortuño-Mar A. Use of cryobiopsy in dermatological practice. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):e63-4.
3. Pasquali P. The cryosurgery alternative. *Int J Dermatol*. 2007;46(5):511-3.
4. Prohaska J, Badri T. Cryotherapy. [Updated 2019 Apr 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482319/>.
5. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLOS ONE*. 2014;9(2):e86716.
6. Ohno N, Terada N, Saitoh S, Zhou H, Fujii Y, Ohno S. Recent development of in vivo cryotechnique to cryobiopsy for living animals. *Histol Histopathol*. 2007;22(11):1281-90.
7. Junqueira LCU, Carneiro J. *Histologia Básica: texto e atlas*. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1979. p. 1.
8. Ohno N, Terada N, Bai Y, Saitoh S, Nakazawa T, Nakamura N, et al. Application of cryobiopsy to morphological and immune histochemical analyses of xenografted human lung cancer tissues and functional blood vessels. *Cancer*. 2008;113(5):1068-79.
9. Olariu B. Endoscopic cryobiopsy in tracheobronchial pathology. *Rev Chir Oncol Radiol O R L Oftalmol Stomatol Otorinolaringol*. 1983;28(3):225-7.
10. Hetzel J, Hetzel M, Hasel C, Moeller P, Babiak A. Oldmeetsmodern: the use of traditional cryoprobes in the age of molecular biology. *Respiration*. 2008;76(2):193-7.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Rachel de Avila Coelho |  ORCID 0000-0002-7947-7754

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original

Luiz Fernando de Oliveira Santana |  ORCID 0000-0002-7793-5360

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original

Juliana Cristina Silva Fraga |  ORCID 0000-0002-1593-8742

Aprovação da versão final do original, concepção e planejamento do estudo, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura, revisão crítica do original

Tratamento da poroqueratose actínica superficial disseminada com laser 1340-nm Nd:YAP

Treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with 1340-nm Nd:YAP laser

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111141>

RESUMO

Este estudo demonstrou o resultado clínico e histológico do tratamento com laser fracionado não ablativo de paciente com poroqueratose actínica superficial disseminada. A paciente recebeu sete sessões de laser 1340-nm Nd:YAP, com intervalos de quatro a cinco semanas. Biópsias e fotos foram realizadas antes e após o tratamento, o qual foi bem tolerado e trouxe melhora do eritema e da textura das lesões. O seguimento foi de um ano. O exame anatomopatológico após o tratamento revelou pouca modificação da lamela corneóide.

Palavras-chave: Biópsia; Lasers; Poroceratose; Terapia a Laser

ABSTRACT

This study demonstrated the clinical and histologic result of the treatment of one disseminated superficial actinic porokeratosis patient with non-ablative fractional laser. The patient was treated with seven sessions of 1340-nm Nd:YAP laser, with 4 or 5 week-intervals. Biopsies and photographs were performed before and after treatment, which was well tolerated and lead to improvement in the erythema and texture of the lesions. There was a 1-year follow-up. Histopathologic examination after treatment revealed little changes in the corneoid lamella.

Keywords: Biopsy; Laser Therapy; Lasers; Porokeratosis

INTRODUÇÃO

A poroqueratose actínica superficial disseminada (PASD) é proliferação clonal de queratinócitos aberrantes¹ que se apresenta clinicamente como pápulas e placas eritematosas ou hiper-crômicas de bordas elevadas finas em áreas fotoexpostas.² Radiação ultravioleta, imunossupressão e fatores genéticos parecem contribuir para sua patogênese.³

O seguimento desses pacientes é necessário devido à potencial progressão maligna das lesões. Para casos sintomáticos, existem diversas opções terapêuticas, como diclofenaco, calcipotriol, 5-fluoracil, imiquimod, retinoides tópicos e sistêmicos, fototerapia e lasers (CO₂; Er:YAG; Q-switched rubi; Q-switched Nd:YAG; erbium-doped 1550-nm; ou thulium 1927-nm).⁴⁻⁷

Relato de caso

Autores:

Rodolfo Ferreira Mendonça¹
Lyvia Almeida Nascimento Salem¹
Renata Oliveira Alves¹
Bomi Hong¹
Rute Facchini Lellis²
Elisete Isabel Crocco³

- 1 Clínica de Dermatologia, Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- 2 Setor de Dermatopatologia, Serviço de Anatomia Patológica, Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- 3 Setor de Acne e Cosmiatria, Clínica de Dermatologia, Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Dra. Elisete Crocco
Av. Lavandisca, 777, 10º andar
04515-011, São Paulo, SP
Brasil
E-mail: elisete@elisetecrocco.com.br

Data de recebimento: 20/01/2018

Data de aprovação: 22/10/2018

Trabalho realizado na instituição:
Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de interesse: Nenhum



Dois relatos de casos^{5,6} evidenciaram melhora clínica da PASD após tratamento com laser fracionado. No entanto, o seguimento histológico não foi realizado. Este artigo demonstra tanto o seguimento clínico quanto o histológico de um caso de PASD tratado com laser 1340-nm Nd:YAP (Neodimium:Y-trium Aluminum Perovskite), o qual tem a água como alvo.

RELATO DE CASO

Mulher de 61 anos, fototipo II de Fitzpatrick, apresentava pápulas e placas anulares eritemato-hipercrômicas variando de três a 12mm, com finas bordas hiperqueratósicas predominando nas pernas e esparsas nas áreas fotoexpostas do tórax e antebraços (Figura 1). As lesões surgiram há 20 anos e pioraram nos últimos dois anos. Negou dor ou prurido. A mãe da paciente apresentava lesões semelhantes e múltiplas neoplasias cutâneas. O exame histopatológico revelou lamela corneide e hipogranulose confirmando o diagnóstico de poroqueratose actínica superficial disseminada (Figura 2). Após falha terapêutica com tretinoína tópica 0,5mg/g em creme dermatológico em dias alternados durante quatro meses, a paciente foi submetida a sete sessões de laser 1340-nm Nd:YAP laser (Etherea®, Industra Technologies, São Carlos, SP, Brazil), com intervalos de quatro a cinco semanas. Foram realizadas quatro passadas por sessão com 100mJ/MTZ, duração de pulso de 3ms, densidade de 100MTZ/cm² e ponteira de 8mm. A tolerância ao tratamento foi excelente. Embora tenham surgido novas lesões durante o tratamento, a paciente e a equipe médica notaram melhora do eritema e da textura cutânea após 12 meses de seguimento (Figura 3). Não obstante, após sete sessões (oito meses), o anatomopatológico revelou permanência da lamela corneide (Figura 4).

DISCUSSÃO

Os lasers fracionados produzem zonas de tratamento microscópicas, poupando o tecido ao redor da coluna trata-

da. A propriedade não ablativa do laser 1340nm gera menor número de complicações e menor tempo de recuperação em comparação aos lasers ablativos. Não há, no entanto, estudos comparando lasers fracionados ablativos e não ablativos no tratamento da PASD.

Como em outros relatos de caso tratados com laser fracionado não ablativo (1550-nm e 1927-nm),^{5,6} a paciente ficou satisfeita com a melhora das lesões tratadas, sem dor ou complicações, apenas discreto eritema. A intervenção, contudo, não preveniu a ocorrência de lesões novas, cujo número continuou a aumentar, apesar da melhora clínica.

As biópsias realizadas antes e após o tratamento revelaram lamela corneide semelhante, hipogranulose e disqueratose. Esse fato não corrobora a possibilidade de que o laser fracionado di-

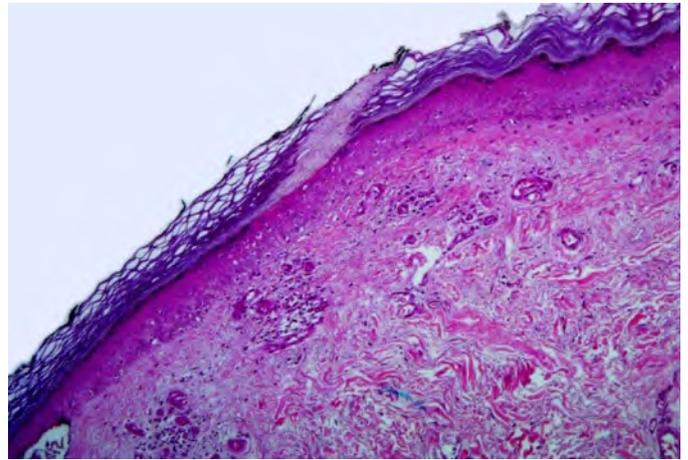


FIGURA 2: Histopatologia (Hematoxilina & eosina 100X) antes do tratamento, evidenciando a lamela corneide



FIGURA 1: Lesões ativas de poroqueratose actínica superficial disseminada na perna esquerda, antes do tratamento



FIGURA 3: Perna esquerda após 12 meses de seguimento: melhora da textura da pele e redução do eritema e descamação

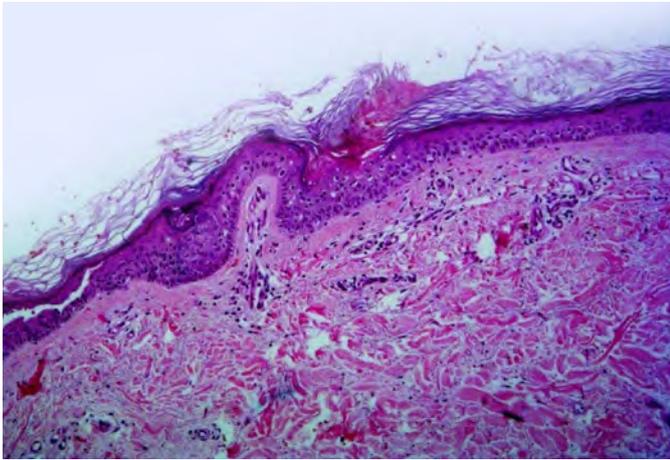


FIGURA 4: Histopatologia (Hematoxilina & eosina 100x) após tratamento com laser fracionado; permanência da lamela corneide

minua o risco de transformação maligna da PASD, o que enfatiza a importância do seguimento.

CONCLUSÃO

Os dados de literatura trazem variadas propostas terapêuticas com resultados limitados para a PASD, patologia que pode trazer eventuais riscos para os pacientes.⁷

Assim, o uso de tecnologias torna-se uma alternativa em potencial.

O tratamento com laser fracionado 1340-nm demonstrou ser opção terapêutica bem tolerada para melhora cosmética da PASD, embora o quadro histológico se tenha mantido. ●

REFERÊNCIAS

1. Reed RJ, Leone P. Porokeratosis - a mutant clonal keratosis of the epidermis. I. Histogenesis. *Arch Dermatol.* 1970;101(3):340-7.
2. Gupta G, Madan V, Lear JT. Squamous Cell Carcinoma and its Precursors. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* Malden, Mass: Wiley; 2016. p. 1-46
3. Murase J, Gilliam AC. Disseminated superficial actinic porokeratosis co-existing with linear and verrucous porokeratosis in an elderly woman: Update on the genetics and clinical expression of porokeratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(5):886-91.
4. Skupsky H, Skupsky J, Goldenberg G. Disseminated superficial actinic porokeratosis: a treatment review. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(1):52-6.
5. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Fractional photothermolysis: a novel treatment for disseminated superficial actinic porokeratosis. *Arch Dermatol.* 2007;143(11):1450-2.
6. Ross NA, Rosenbaum LE, Saedi N, Arndt KA, Dover JS. Disseminated superficial actinic porokeratosis improved with fractional 1927-nm laser treatments. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(1):53-5.
7. Aird GA, Sitenga JL, Nguyen AH, Vaudreuil A, Huerter CJ. Light and laser treatment modalities for disseminated superficial actinic porokeratosis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2017;32(4):945-52.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Rodolfo Ferreira Mendonça |  ORCID 0000-0003-3429-0897

Elaboração do texto, fotografias e seguimento do caso

Lyvia Almeida Nascimento Salem |  ORCID 0000-0002-4277-6021

Elaboração do texto, fotografias e seguimento do caso

Renata Oliveira Alves |  ORCID 0000-0001-6441-4091

Realização das aplicações de laser

Bomi Hong |  ORCID 0000-0003-1656-601X

Realização das aplicações de laser

Rute Facchini Lellis |  ORCID 0000-0001-7690-0513

Realização e avaliação do estudo anatomopatológico

Elisete Isabel Crocco |  ORCID 0000-0002-8844-2887

Elaboração do texto, seguimento do caso, orientação da terapêutica e supervisão geral

Relato de caso

Autores:

Taiane Medeiros Terra¹
Flavia Tandaya Grandi Miranda¹
Luiz Fernando Froes Fleury Junior¹

¹ Serviço de Dermatologia,
Universidade Federal de Goiás -
Goiânia (GO), Brasil.

Correspondência:

Taiane Medeiros Terra
Serviço de Dermatologia Prof. Aíçar
Chaul
1ª Avenida, s/n
Setor Leste Universitário
74605-020, Goiânia, GO
Brasil
E-mail: taianemterra@gmail.com

Data de recebimento: 17/09/2018

Data de aprovação: 17/03/2019

Trabalho realizado no Serviço de
Dermatologia da Universidade Fe-
deral de Goiás, Goiânia (GO), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Espiradenoma écrino gigante associado à síndrome de Brooke-Spiegler

Giant eccrine spiroadenoma associated to Brooke-Spiegler syndrome

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111253>

RESUMO

A síndrome de Brooke-Spiegler é doença genética autossômica dominante rara, com predisposição a diversos tumores anexiais, dentre eles tricoepitelioma, cilindroma e espiradenoma. Os tumores surgem na segunda década de vida, aumentam progressivamente com a idade e sua prevalência é maior em mulheres. É causada por mutação no gene *CYLD*, localizado no cromossomo 16q12-q13. Relatamos caso exuberante de espiradenoma écrino gigante associado a essa síndrome.

Palavras-Chave: Neoplasias Cutâneas; Neoplasias de Anexos e de Apêndices Cutâneos; Procedimentos Médicos e Cirúrgicos de Sangue

ABSTRACT

*Brooke-Spiegler syndrome is a rare autosomal dominant genetic disease with predisposition to many adnexal tumors, including trichoepithelioma, cylindroma and spiroadenoma. Tumors appear in the second decade of life, progressively increase with age, and their prevalence is higher in women. It is caused by a mutation in the *CYLD* gene, localized in the chromosome 16q12-q13. We report a exuberant case of giant eccrine spiroadenoma associated to this syndrome.*

Keywords: Dermatologic Surgical Procedures; Facial Neoplasms; Neoplasms, Adnexal and Skin Appendage

INTRODUÇÃO

A síndrome de Brooke-Spiegler é afecção hereditária rara, de herança autossômica dominante, ocasionada por mutação no gene *CYLD*, localizado no cromossomo 16q12-q13.¹ Clinicamente, apresenta-se com múltiplos tumores anexiais do tipo cilindroma, tricoepitelioma e espiradenoma.²

Relatamos caso raro de síndrome de Brooke-Spiegler associada a espiradenoma écrino gigante em frente.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 55 anos, previamente hígido, relata surgimento há oito anos de massa em frente, de crescimento progressivo e lento. Além do prejuízo estético, o paciente queixava-se de diminuição do campo visual devido à lesão. Ao exame dermatológico, apresentava tumoração em frente, de tamanho de 09x04x07cm, bem delimitada, fibroelástica, pedunculada, normocrômica-avermelhada e com vasos proeminentes na

superfície (Figuras 1 e 2). Apresentava múltiplos nódulos normocrômicos menores em face e couro cabeludo.

Havia casos semelhantes na família de múltiplas nodulações em face. Foram realizadas exérese da lesão (Figura 3) e retirada de excesso de pele para fechamento primário.

A figura 4 apresenta o pós-operatório imediato e a figura 5, dez dias depois da cirurgia. Paciente ficou extremamente satisfeito com o resultado cirúrgico.

O exame anatomopatológico demonstrou múltiplos focos de blocos basaloides justapostos e outros de células claras que ocupam derme reticular superficial e profunda, formando nódulos de limites precisos e lobulados, comprimindo o tecido



FIGURA 1: Tumoração normocrômica em frente, bem delimitada, com vasos na superfície. Observar nodulação menor em frente superior esquerda

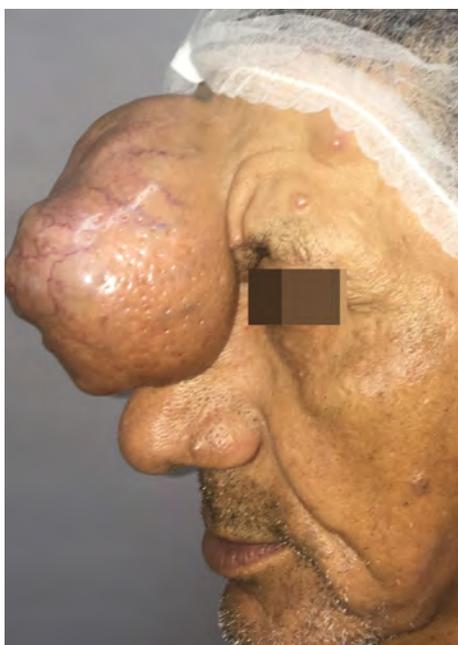


FIGURA 2: Visão lateral da tumoração pedunculada em frente



FIGURA 3: Imagem demonstrando o intraoperatório



FIGURA 4: Pós-operatório imediato



FIGURA 5: Décimo dia de pós-operatório

subcutâneo adjacente e formando uma pseudocápsula. Há áreas de necrose com formação de estruturas císticas preenchidas por material fibrinoide e hemático. Observam-se ainda ductos em fundo cego (Figuras 6 e 7). Realizada imuno-histoquímica para

BEREP4, com resultado negativo, e para Ki-67, que apresentou positividade em 15% das células neoplásicas. Tais achados sugerem diagnóstico de espiadenoma écrino.

DISCUSSÃO

A síndrome de Brooke-Spiegler é doença autossômica dominante rara, caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplas neoplasias anexiais, dentre elas cilindroma, espiadenoma e tricoepitelioma.³ Foi relatada pela primeira vez em 1842 por Ansell.² Apresenta prevalência maior em mulheres.^{4,5} O gene implicado na patogênese da doença é o *CYLD*, um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 16q12-q13. Além da pele, neoplasias morfológicamente semelhantes podem surgir nas glândulas salivares e mamas, mas isto é extremamente raro.¹

Os pacientes com a síndrome de Brooke-Spiegler apresentam múltiplos tumores localizados principalmente na região de cabeça e pescoço. A maioria dos nódulos tem de 0,5 a 3cm, mas lesões maiores também podem ser encontradas¹, como no caso relatado.

A maioria dos tumores corresponde microscopicamente a espiadenoma, cilindroma ou tricoepitelioma. Eles são idênticos histologicamente aos casos esporádicos; entretanto, nos casos da síndrome, é mais frequente encontrar casos de multifocalidade de tipos tumorais em uma mesma lesão.

Os cilindromas ocorrem como numerosas pápulas, nódulos ou tumores distribuídos no couro cabeludo e, às vezes, no rosto e tronco.⁶ Uma apresentação clássica de múltiplas lesões confluentes no couro cabeludo é chamada de “tumor em turbante”.⁷ Histologicamente, caracterizam-se por lesão bem circunscrita, composta por ilhas tumorais e cordões de células basaloides organizadas em padrão de “quebra-cabeça”.⁸ A transformação maligna dos cilindromas é rara.

Além das lesões de couro cabeludo, os pacientes com o fenótipo clássico da síndrome de Brooke-Spiegler apresentam pequenas pápulas discretas e/ou confluentes normocrômicas, de 0,2 a 1cm, localizadas nas pregas nasolabiais, correspondendo histopatologicamente a tricoepiteliomas. São agregados de células basaloides com formação de paliçada periférica, relativamente monomórficas na derme, envoltas por estroma fibroso. Neste tumor, artefato de retração e estroma mucinoso estão ausentes.⁸

No nosso caso, o paciente apresentava espiadenoma écrino gigante. Esse tumor é caracterizado histologicamente por lóbulos celulares frequentemente encapsulados e circunscritos de células basaloides, preenchendo a derme. Pequenos lúmens ductais podem ser vistos nos centros dos lóbulos. Não há pleomorfismo celular, e a atividade mitótica é esparsa ou ausente. Pode haver infiltração linfocitária no tumor.⁸

Os tumores aparecem principalmente na segunda década de vida e seu número aumenta progressivamente com a idade. Apresentam crescimento lento e progressivo. O aumento rápido associado à ulceração e sangramento deve levantar a suspeita de transformação maligna.^{4,5} Os tumores malignos surgem em associação com neoplasias cutâneas benignas preexistentes em cerca de 5 a 10% dos pacientes.^{1,6}

A síndrome de Brooke-Spiegler, o tricoepitelioma familiar múltiplo e a cilindromatose familiar compartilham achados clínicos sobrepostos. Enquanto pacientes com a síndrome de Brooke-Spiegler estão predispostos a múltiplos tumores anexiais, pacientes com cilindromatose familiar apresentam apenas cilindromas² e aqueles com tricoepitelioma familiar múltiplo, apenas tricoepiteliomas.¹



FIGURA 6: Peça cirúrgica evidenciando tumor bem delimitado composto por áreas císticas em seu interior

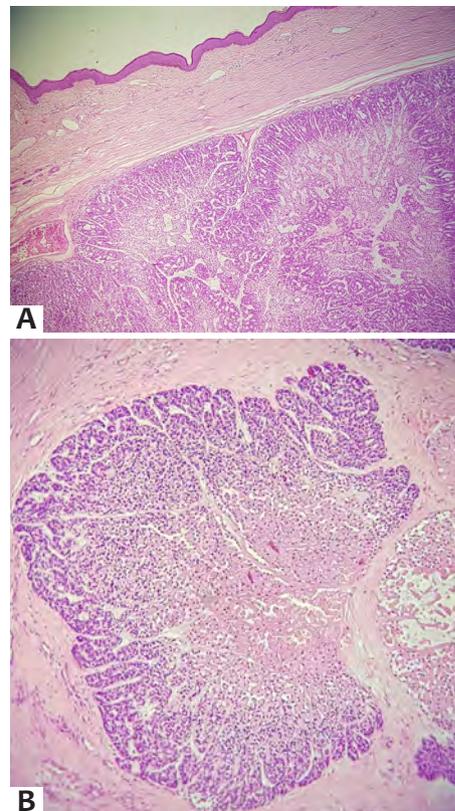


FIGURA 7: A - Exame anatomopatológico evidenciando foco de bloco basaloides lobulado comprimindo o tecido subcutâneo adjacente e formando uma pseudocápsula **B** - Exame anatomopatológico evidenciando foco de bloco basaloides lobulado

Os diferentes métodos de tratamento sugeridos para os tumores anexiais incluem excisão, dermoabrasão, crioterapia e *laser* de CO₂. Para o espiradenoma écrino e cilindroma, a cirurgia é o tratamento de escolha.³ No caso relatado, optamos pelo tratamento cirúrgico devido à extensão da lesão e ao comprometimento estético. O tratamento cirúrgico do espiradenoma écrino é curativo.

CONCLUSÃO

A síndrome de Brooke-Spiegler é doença genética rara com predisposição a tumores cutâneos anexiais. Relatamos caso exuberante de espiradenoma écrino gigante associado a essa síndrome, com ótimo resultado cirúrgico. ●

AGRADECIMENTOS

A todos do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

REFERÊNCIAS

1. Kazakov DV. Brooke-Spiegler Syndrome and Phenotypic Variants: An Update. *Head Neck Pathol.* 2016;10(2):125-30.
2. Rathi M, Awasthi S, Budania SK, Ahmad F, Dutta S, Kumar A. Brooke-Spiegler Syndrome: A Rare Entity. *Case Rep Pathol.* 2014;2014:231895.
3. Chen M, Liu H, Fu X, Yu Y, Yu G, Tian H, et al. Brooke-Spiegler syndrome associated with cylindroma, trichoepithelioma and eccrine spiradenoma. *Int J Dermatol.* 2013;52(12):1602-4.
4. Parente JNT, Schettini APM, Massone C, Parente RT, Schettini RA. Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):547-9.
5. Kaline P, El-Azhary R. Brooke-Spiegler Syndrome with Multiple Scalp Cylindromas and Bilateral Parotid Gland Adenomas. *Case Rep Radiol.* 2012;2012:249583.
6. Manchanda K, Bansal M, Bhayana AA, Pandey SS. Brooke-Spiegler Syndrome: A Rare Entity. *Int J Trichology.* 2012;4(1):29-31.
7. Patra S, Sethuraman G, Kumar R. Turban Tumor: A Classical Presentation of Brooke-Spiegler Syndrome. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(4):284-5.
8. Brinster NK, Liu V, Diwan AH, McKee PH. Espiradenoma Écrino. In: Brinster NK, Liu V, Diwan AH, McKee PH, editors. *Dermatopatologia.* Elsevier: Rio de Janeiro; 2011. p. 422.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Taiane Medeiros Terra |  ORCID 0000-0002-6479-8686

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Flavia Tandaya Grandi Miranda |  ORCID 0000-0002-4323-2499

Médica residente em Dermatologia, Serviço de Dermatologia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO), Brasil.

Luiz Fernando Froes Fleury Junior |  ORCID 0000-0002-1202-6211

Mestre em Dermatologia, preceptor de Cirurgia Dermatológica do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.

Relato de caso

Autores:

Luciane Prado Silva Tavares^{1,2}
 Osterno Potenciano¹
 Yasmin Pugliesi^{2,3}
 Raissa Lelitscewa da Bela Cruz Faria³
 Nathalia Lelitscewa da Bela Cruz Potenciano⁴
 Lara Silva Paixão⁵

- 1 Clínica Luciane Prado – Palmas (TO), Brasil.
- 2 Clínica Luciane Prado – Palmas (TO), Brasil.
- 3 Universidade Federal do Tocantins – Palmas (TO), Brasil.
- 4 Centro Universitário UniEvangélica – Anápolis(GO), Brasil.
- 5 Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia(GO), Brasil.

Correspondência:

Av. Teotônio Segurado 101 Sul
 Ed. Office Center, Salas 203/205
 77015-002, Palmas, TO
 Brasil
 E-mail: clinalucianeprado@gmail.com

Data de recebimento: 12/03/2018

Data de aprovação: 24/03/2019

Trabalho realizado na Clínica Luciane Prado – Palmas (TO), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
 Conflito de interesse: Nenhum



Tratamento de neurofibromatose NF-1 com laser de CO₂ – Relato de caso

Treatment of neurofibromatosis NF-1 with CO₂ laser - case report

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111162>

RESUMO

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 apresenta lesões cutâneas múltiplas e limitadas opções terapêuticas. O laser de CO₂ é ferramenta útil na remoção de neurofibromas, a principal fonte de desfiguração cosmética nesses pacientes. Apresentamos o tratamento de neurofibromas com laser de CO₂ em uma paciente ao longo de quatro anos e meio.

Relato do caso: A paciente apresentava lesões de diâmetro variável, distribuídas difusamente. Após 16 sessões com laser de CO₂ constatou-se melhora clínica.

Conclusão: Apesar de ser tratamento paliativo, a melhora estética obtida justifica o esforço e tempo demandados, tendo em vista os ganhos na esfera psicológica do paciente.

Palavras-chave: Lasers de Gás; Neurofibromatose 1; Terapia a Laser

ABSTRACT

Introduction: Type 1 neurofibromatosis has multiple cutaneous lesions and limited treatment options. CO₂ laser is a useful tool for the removal of neurofibromas, the main source of cosmetic disfigurement for these patients. We present the treatment of neurofibromas with CO₂ laser in a patient over 4.5 years.

Case report: The patient had lesions with variable diameter, diffusely distributed. After 16 sessions of CO₂ laser, we observed clinical improvement.

Conclusion: Although it is a palliative treatment, the cosmetic improvement achieved substantiates the demanded effort and time in view of the psychological gains for the patient.

Keywords: Lasers, Gas; Laser Therapy; Neurofibromatosis 1

INTRODUÇÃO

Neurofibromatose tipo I (NF1), anteriormente conhecida como doença de Von Recklinghausen, é condição de herança autossômica dominante, com incidência variável de 1:2.500 a 1:3.000 habitantes. Resulta da perda da expressão do gene NF-1, responsável pela síntese de neurofibromina, proteína que intervém nos mecanismos reguladores da proliferação celular. É observada em todas as raças e sem relação com sexo. A NF1 pode envolver alterações em múltiplos sistemas, incluindo o sistema nervoso, ossos e na pele, representadas por neurofibromas e hiperpigmentação cutânea. Os neurofibromas são tumores benignos dos nervos periféricos, observados em 48% dos pacientes aos 10 anos.¹⁻²

O Instituto Nacional de Saúde (NIH) estabeleceu em um consenso os critérios diagnósticos para a NF1. São necessários dois ou mais dos seguintes achados: seis ou mais manchas café com leite; dois ou mais neurofibromas cutâneos/subcutâneos ou um neurofibroma plexiforme; efêlides axilares ou in-

guiniais; glioma óptico; dois ou mais nódulos de Lisch nos olhos; displasia do osso esfenóide ou afinamento cortical de ossos longos e um parente de primeiro grau com NF1. Qualquer região do corpo pode ser afetada por neurofibromas cutâneos, os quais podem variar em tamanho, número e distribuição. Normalmente surgem na puberdade e continuam a crescer. Desfigurações podem resultar do crescimento de centenas de neurofibromas cutâneos, levando a isolamento social e sofrimento emocional.²

O tratamento dessa alteração cutânea é predominantemente cirúrgico, mas tratamentos alternativos devem ser considerados para pacientes com múltiplas lesões, geralmente acima de 100, nas quais a intervenção cirúrgica não seja possível ou desejável. O laser de CO₂ tem-se mostrado efetivo no tratamento de neurofibromas em grande número, de tamanho pequeno a médio, com resultados cosméticos semelhantes ou melhores do que a excisão cirúrgica. Entretanto, evidências da efetividade do CO₂, efeitos do tratamento na satisfação do paciente e taxa de recorrência pós-tratamento são escassos.³⁻⁵

Neste trabalho será apresentado o caso de uma paciente de 37 anos com centenas de lesões dermatológicas da neurofibromatose tipo I, tratada com laser de CO₂ ao longo de quatro anos e meio, bem como os resultados alcançados.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 37 anos, solteira, natural de Aracaju (SE). Relata manchas escuras pelo corpo, em número de seis, desde o nascimento. Aos 23 anos de idade notou aparecimento de lesões distribuídas por todo o tegumento. Nega antecedentes familiares dessa patologia.

Ao exame físico, presença de inúmeras lesões cutâneas papulosas e nodulares, com diâmetro variando de um a 15mm em todo o tegumento, principalmente face, pescoço, colo e abdômen, e em menor número nos membros e dorso. Presença de manchas acastanhadas tipo café com leite em abdômen, tórax, dorso e membros inferiores (MMII).

Iniciou tratamento aos 26 anos, quando foi submetida a 23 excisões cirúrgicas, tendo retirado outras 16 lesões posteriormente. Aos 37 anos foram ressecadas mais 30 lesões.

O tratamento das lesões com laser de CO₂ teve início aos 37 anos.

Procedimento

Inicialmente foi realizado procedimento teste em três lesões submandibulares. Dois meses após avaliação, notou-se boa cicatrização, ausência de intercorrências e remissão das lesões tratadas. Iniciou-se, assim, o tratamento das demais lesões.

Foi utilizado o Laser Pixel CO₂ 70W, Alma Lasers® (Halalish St. Caesarea Industrial Park, Israel), com a ponteira cirúrgica, 2.5w, on time 10ms, off time 20ms. Lesões com até 3mm foram abordadas com o *handpiece* posicionado perpendicularmente à superfície realizando-se movimentos circulares. Lesões maiores foram cauterizadas inicialmente na periferia e depois pinçadas na base forçando a extrusão para facilitar a delimitação da lesão. Apenas em lesões com mais de 1cm foi feita sutura cirúrgica. Curetagem das lesões pós-cauterização foi realizada



FIGURA 1: Pré-tratamento e pós-tratamento com seis sessões

nas primeiras sessões para confirmação da completa ablação dos neurofibromas. Em média foram tratadas de 50 a 100 lesões por sessão dependendo de seus tamanhos. (Figura 1)

Foram feitas 16 sessões ao longo de quatro anos e meio, com intervalos variando de duas semanas a dez meses. Optou-se por tratar lesões de uma mesma região a cada sessão, priorizando-se as regiões de maior visibilidade (face, pescoço, colo, antebraços, dorso das mãos) e posteriormente tórax, abdômen, braços e dorso. (Figuras 2, 3 e 4)

Evolução clínica

A cicatrização por segunda intenção ocorreu em duas ou três semanas. Não se observou recorrência das lesões da face, embora tenha havido recorrência de várias lesões no tórax, assim como na região abdominal devido a sua cauterização incompleta. As cicatrizes mostraram-se eritematosas durante período variável de um a quatro meses, na face e no tórax, e evoluíram para hipopigmentação e algumas vezes atrofia. Não ocorreram outras complicações.

DISCUSSÃO

O procedimento-padrão para remoção de lesões da NF1 é a excisão cirúrgica com a vantagem de obtenção de cicatriz linear. As desvantagens são tempo maior de procedimento e maior risco de sangramento.³⁻⁴ Quanto a esse fato, o tratamento com laser de CO₂ é mais adequado para a remoção de grande número de lesões com resultados estéticos razoáveis e baixo risco de complicações.⁶⁻⁷

Estudos prévios demonstraram que o tratamento com laser de CO₂ melhorou a autoconfiança dos pacientes assim como sua vida social e sexual. Algermissen *et al.*⁴ reportaram que as cicatrizes despigmentadas do tratamento a laser foram mais aceitáveis aos pacientes do que as cicatrizes das excisões cirúrgicas, em concordância com a opinião da paciente aqui focalizada.

A tabela 1 mostra um resumo dos benefícios físicos e psicológicos previamente reportados na utilização do tratamento com laser de CO₂.



FIGURA 2: Pré-tratamento e pós-tratamento com seis sessões



FIGURA 3: Pós-procedimento imediato de face e colo



FIGURA 4: Pré-tratamento e pós-tratamento com três sessões

TABELA 1: Resumo dos benefícios físicos e psicológicos

Estudos	Principais achados
Moreno et al. ⁵	82% relataram bom nível de melhora nos sintomas (p.ex. dor, prurido) e atividade social 73% relataram bom nível de melhora na atividade sexual
Algermissen et al. ⁴	100% relataram bom nível de melhora no sentimento de <i>despair</i> 73% na taxa de satisfação e recomendação A maioria relatou aumento na autoconfiança e aceitação social
Chiang et al.	92% de satisfação 100% na taxa de recomendação

A paciente tratada pelos autores demonstrou alto nível de satisfação, sendo a hipopigmentação nos sítios de tratamento o único efeito adverso reportado, o que sugere que o tratamento com laser de CO₂ apresenta grande potencial de melhora no bem-estar psicológico dos pacientes que padecem dessa patologia. Até a presente data não se tem conhecimento de relatos prévios de seguimento a longo prazo, como foi reportado neste caso.

CONCLUSÃO

Apesar de não existir um tratamento eficaz para reverter as lesões características da NF1, o laser de CO₂ constitui alternativa relacionada a alto nível de satisfação do paciente e agilidade no tratamento das lesões, permitindo tratar grande número de lesões por sessão associado a baixo risco de complicações. ●

REFERÊNCIAS

1. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):1-14.
2. National Institute of Health Consensus Development Conference. Conference statement. Neurofibromatosis. *Arch Neurol*, vol. 45, p. 575-8, 1988 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3128965> <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/587659>
3. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*. 2007;6(4): 340-51.
4. Algermissse B, Muller U, Katalinic D, Berlien HP. CO2 laser treatment of neurofibromas o patients with neurofibromatosis type 1: five years experience. *Med Laser Appl*. 2001;16(4):265-74.
5. Moreno JC, Mathorest C, Lantieri L, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):1096-8.
6. Steven M, Levine EL, Peter JT, HUBERT W. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type I. *J Plast Recons Aesthet Surg*. 2008;61(8):958-62.
7. Becker DW. Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous neurofibromas. *Ann Plast Surg*. 1991;26(6):582-6.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Luciane Prado Silva Tavares |  ORCID 0000-0002-2410-3843

Aprovação da versão final do original, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica do original

Osterno Potenciano |  ORCID 0000-0002-7483-6463

Aprovação da versão final do original, participação efetiva na orientação da pesquisa, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados

Yasmin Pugliesi |  ORCID 0000-0003-0630-4980

Concepção e planejamento do estudo, elaboração e redação do original, participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados, revisão crítica da literatura

Raissa Lelitscewa da Bela Cruz Faria |  ORCID 0000-0002-3925-9736

Elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura

Nathalia Lelitscewa da Bela Cruz Potenciano |  ORCID 0000-0002-0002-8252

Elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura

Lara Silva Paixão |  ORCID 0000-0001-7694-0531

Análise estatística, elaboração e redação do original, obtenção, análise e interpretação dos dados, revisão crítica da literatura

Relato de caso

Autores:

Helena Reich Camasmie¹
Antonio Macedo D'Acri¹

¹ Departamento de Dermatologia, Setor de Dermatologia, Hospital Universitário Gaffrée & Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Helena Reich Camasmie
Rua Thales de Aquino Coelho, 160
Barra da Tijuca
22793-300 Rio de Janeiro, RJ
Brasil
Email: helena@camasmie.com

Data de recebimento: 13/01/2018

Data de aprovação: 08/03/2019

Trabalho realizado na instituição:
Departamento de Dermatologia,
Setor de Dermatologia, Hospital
Universitário Gaffrée & Guinle, Uni-
versidade Federal do Estado do Rio
de Janeiro (UNIRIO) - Rio de Janeiro
(RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Mília sobre tatuagem: tratamento conservador bem-sucedido

Milia over tattoo: successful conservative treatment

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111135>

RESUMO

Mília são cistos de queratina de 1-3mm de diâmetro, que ocorrem devido à obstrução de glândulas sudoríparas écrinas ou de folículos pilosos. Descrevemos um caso em paciente feminina, com múltiplas pápulas branco-amareladas, distribuídas sobre uma tatuagem realizada seis meses antes da consulta médica. O tratamento conservador é uma opção, uma vez que há a possibilidade de que a lesão seja transitória e desapareça espontaneamente. Optamos por tratamento conservador com ótimo resultado estético final.

Palavras-Chave: Tatuagem; Terapêutica; Tinta; Tratamento primário

ABSTRACT

Milia are keratin cysts of 1-3mm in diameter that occur due to the obstruction of eccrine sweat glands or hair follicles. We describe the case of a female patient with multiple white-yellow papules over a tattoo made six months prior to the consultation. Conservative treatment is an option, since there is the possibility of the lesion being transient and that it will spontaneously resolve. We opted for a conservative treatment with excellent final cosmetic outcome.

Keywords: Primary Treatment; Tattooing; Ink; Therapeutics

INTRODUÇÃO

Mília são cistos de queratina de 1-3mm de diâmetro, que ocorrem devido à obstrução de glândulas sudoríparas écrinas ou de folículos pilosos.¹ A origem destes cistos é discutida, sendo sugerido que possam ser originados da porção inferior do infundíbulo de pelos velos, porém sua histogênese permanece incerta. Visíveis na face como múltiplas pápulas esbranquiçadas, são geralmente tratados por extração manual.² São classificados em primários, cujo surgimento é espontâneo, e secundários, podendo ocorrer após pequenos traumas, uso de drogas tóxicas ou sistêmicas e em associação com doenças cutâneas inflamatórias.¹

Considerando-se o número crescente de pessoas tatuadas, pode-se acreditar que as tatuagens representem risco significativo à saúde pública. As reações cutâneas a tatuagens mais frequentes incluem dermatoses alérgicas, infecciosas e granulomatosas.³ O ato de tatuar-se leva ao dano da barreira cutânea, o que pode facilitar a disseminação hematogênica de diversos patógenos, já que as agulhas alcançam os vasos da derme. Portanto, infecções na corrente sanguínea também podem ocorrer.⁴

Tatuagens são associadas a maior risco de condições inflamatórias, como eczemas, psoríase e neoplasias.⁵ A descrição de mília sobre tatuagens é rara, e são descritos poucos casos, não

estando claro se essa raridade deve-se à ausência de relatos ou à baixa incidência de casos.

RELATO DO CASO

Descrevemos um caso em paciente feminina, com múltiplas pápulas branco-amareladas distribuídas sobre uma tatuagem realizada seis meses antes da consulta médica. As pápulas surgiram aproximadamente um mês após o procedimento, sendo clinicamente diagnosticadas como *mílias*. As lesões estavam restritas à área tatuada, principalmente sobre o pigmento vermelho, porém havia algumas também sobre o pigmento verde (Figura 1).



FIGURA 1: Pequenas pápulas esbranquiçadas confinadas à área tatuada, principalmente sobre o pigmento vermelho

Optamos por adotar conduta expectante, e as lesões desapareceram espontaneamente após dois anos de seguimento (Figura 2).

DISCUSSÃO

Reações alérgicas à tinta vermelha são a segunda complicação mais comum após a realização de tatuagens e ocorrem de-



FIGURA 2: Regressão das lesões após dois anos

vido ao processo de haptênização do pigmento vermelho. Apesar de não exclusivamente, a maioria das lesões de nossa paciente estava localizada sobre a região tatuada em vermelho. Tais lesões podem ocorrer em qualquer momento após o procedimento e, em geral, são assintomáticas.³ A causa exata que poderia explicar o surgimento de *mília* após tatuagens não está bem esclarecida na literatura; acreditamos que seja devido ao processo de trauma e cicatrização anômala.

O tratamento conservador é uma opção, uma vez que há a possibilidade de que a lesão seja transitória e desapareça espontaneamente. Extração manual com agulhas e dermoabrasão são condutas válidas, porém podem danificar o desenho original.

CONCLUSÃO

O número de tatuagens na população está aumentando significativamente, e os dermatologistas devem estar atentos e cientes das possíveis complicações bem como das opções terapêuticas disponíveis. ●

REFERÊNCIAS

1. Avhad G, Ghate S, Dhurat R. Milia en plaque. Indian Dermatol Online J. 2014; 5(4):550-1.
2. Kurokawa I, Kakuno A, Tsubura A. Milia may originate from the outermost layers of the hair bulge of the outer root sheath: A case report. Oncol Lett. 2016;12(6):5190-2.
3. Ross N, Farber M, Sahu J. Eruptive Milia within a Tattoo: A Case Report and Review of the Literature. J Drugs Dermatol. 2017;16(6):621-4.
4. Dieckmann R, Boone I, Brockmann SO, Hammerl JA, Kolb-Mäurer A, Goebeler M, et al. Risk of bacterial infection after tattooing. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(40):665-71.
5. Duan L, Kim S, Watsky K, Narayan D. Systemic allergic reaction to red tattoo ink requiring excision. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2016;4(11):e1111.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Helena Reich Camasmie |  ORCID 0000-0003-0231-3003

Discussão e planejamento do tema; análise de dados e referências bibliográficas; redação do artigo; responsabilidade pela aprovação final do texto.

Antonio Macedo D'Acari |  ORCID 0000-0002-2682-525X

Discussão e planejamento do tema; análise de dados e referências bibliográficas; redação do artigo; responsabilidade pela aprovação final do texto.

Carta

Autores:

Daniela Alves Pereira Antelo¹

¹ Faculdade de Medicina, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Daniela Alves Pereira Antelo
Rua Visconde de Pirajá, 547 sala 901
Ipanema
22410-000, Rio de Janeiro, RJ
Brasil
Email: daniela@danielaantelo.com.br

Data de recebimento: 22/09/2018

Data de aprovação: 22/12/2018

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



O lado negro dos clareadores cutâneos

The dark side of skin lightening

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111258>

RESUMO

Esta carta traz uma reflexão surgida a partir da palestra da professora Fatimata Ly, da University Cheikh Diop de Dakar (África), no último Congresso da Academia Europeia de Dermatologia, em Paris. A professora F. Ly proferiu a palestra *Depigmentation: when, where and how*. O tom de pele uniforme é um dos critérios de beleza. Esta carta não diz respeito aos pacientes que chegam ao consultório médico e que são cuidadosamente acompanhados e monitorados por dermatologistas criteriosos. Ela quer chamar a atenção para os indivíduos que não chegam aos consultórios, que repetem prescrições de conhecidos ou que mantêm por tempo indefinido uma prescrição realizada por dermatologista numa consulta pontual. Recentemente, participei, de forma anônima, de fóruns de “discussão” na internet de pessoas leigas sobre melasma. A intensidade e a velocidade do compartilhamento em relação àquilo que eles aconselham são expressivas. A criatividade é enorme ao sugerirem usar produtos que podem causar algum dano. Entre os clareadores mais utilizados estão esteroides, hidroquinona, mercúrio e ácidos. Há que se realizar uma campanha de conscientização da população em relação aos perigos de se utilizarem despigmentantes cutâneos sem indicação precisa do médico dermatologista.

Palavras-Chave: Hidroquinonas; Higiene da Pele; Hiperpigmentação; Melanose; Pigmentação da Pele

ABSTRACT

This letter is a reflection that arose from the lecture given by Professor Fatimata Ly, from University Cheikh Diop in Dakar (Africa) in the latest Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology in Paris. Professor F. Ly gave the lecture “Depigmentation: when, where and how”. An even skin tone is one of the criteria for beauty. This letter does not concern those patients that come to our practices and are carefully followed and monitored by thorough dermatologists. She wants to raise attention to those that do not come to our practices, that use prescriptions given to acquaintances, or that use a dermatologist prescription indefinitely, after a single consultation. I was recently part of “discussion” forums over the internet, anonymously, of lay people on melasma. The intensity and speed of sharing of what they recommend using are impressive. They are very creative suggesting the use of products that could cause harm. Among the most used lightening products are steroids, hydroquinone, mercury and acids. There must be an awareness campaign to warn the population regarding the dangers of using skin depigmenting agents without a specific indication by the dermatologist.

Keywords: *Hyperpigmentation; Melanosis; Skin Care; Skin Pigmentation; hidroquinones*

Escrevo à Equipe Editorial deste periódico para compartilhar uma reflexão surgida a partir da palestra apresentada pela professora Fatimata Ly, da Faculdade de Medicina University Cheikh Diop de Dakar (África), no último Congresso da Academia Europeia de Dermatologia, em Paris, no mês de setembro de 2018. A professora F. Ly proferiu a palestra *Depigmentation: when, where and how*.

Nós, como dermatologistas, prescrevemos com frequência o uso de despigmentantes para uniformizar o tom da pele, seja no tratamento do envelhecimento, seja no tratamento das mais variadas hiperpigmentações causadas por melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória etc. É inegável a importância desta categoria de agente em nosso arsenal terapêutico. O tom de pele uniforme é um dos critérios de beleza. Por outro lado, é esperado que o mercado dos cremes com ação clareadora movimente bilhões pelo mundo (em 2015, foram \$10 bilhões de dólares havendo um interesse econômico da indústria bem evidente e que vai ao encontro da demanda pelo ideal de beleza da pele mais clara. Este mercado tem alta expectativa de crescimento até 2027, especialmente na região da Ásia. Uma meta-análise que reviu 68 estudos (67.655 participantes) mostrou uma prevalência de 27,7% de uso de clareadores cutâneos.¹

Esta carta não diz respeito aos pacientes que chegam ao consultório médico e que são cuidadosamente acompanhados e monitorados por dermatologistas criteriosos. Ela quer chamar a atenção para os indivíduos que não chegam aos consultórios, que repetem prescrições de conhecidos ou que mantêm, por tempo indefinido, uma prescrição realizada por dermatologista em uma consulta pontual. A aplicação de glutathione intravenosa é uma realidade em alguns países do globo. A glutathione é um antioxidante encontrado naturalmente nas células humanas, que tem a capacidade de despigmentar a pele. Cada infusão de glutathione custa em torno de \$150 a \$400 de dólares. As clínicas de infusão, que é realizada uma ou duas vezes/semana (recomendam-se de 10 a 30 sessões), multiplicam-se na Ásia e na África. Na Ásia, a *Philippine food and drug agency* condenou o uso da glutathione IV.

Recentemente, participei, de forma anônima, de fóruns de “discussão” na internet com milhares de pessoas leigas portadoras de melasma. A intensidade e a velocidade do compartilhamento daquilo que eles aconselham são diretamente proporcionais ao impacto negativo na qualidade de vida causada pelas discromias. A criatividade é enorme ao sugerirem produtos que podem causar algum dano.

Entre os clareadores mais utilizados por pessoas sem acesso ao médico estão esteroides, hidroquinona, mercúrio e ácidos. Um estudo mostrou que despigmentantes no mercado cosmético ilegal europeu continham hidroquinona e corticoides.²

O mercúrio, por sua vez, é encontrado em alguns sabonetes e cremes cosméticos. Ele é descartado por meio do enxágue na água, sendo tóxico aos peixes. Há descrição de ingestão de peixes contaminados por gestantes, causando déficit neurológico no feto.^{3,4,5}

Embora seja rara, alguns estudos sugerem a ocorrência de carcinoma espinocelular na pele que sofreu despigmentação.

Dermatoses faciais podem ocorrer com o uso de despigmentantes: eczema de contato e reações de hipersensibilidade. Estes achados foram observados num estudo multicêntrico realizado em Dakar, Senegal, entre março e setembro de 2018, e que foi apresentado no Congresso da EADV 2018 pela Prof. Ly (*dados não publicados*). O surgimento de acne devido ao uso de corticosteroides também está descrito, além da ocronose exógena, causada pela hidroquinona, já conhecida por todos.

Há que se realizar uma campanha de conscientização da população em relação aos perigos de se utilizarem despigmentantes cutâneos sem indicação precisa do médico dermatologista, que possui todo o respaldo científico e legal para prescrever o despigmentante mais adequado e sua duração de uso, de acordo com cada caso. ●

REFERÊNCIAS

1. Sagoe D, Pallesen S, Dlova NC, Lartey M, Ezzedine K, Dadzie O. The global prevalence and correlates of skin bleaching: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Int J Dermatol*. 2019;58(1):24-44.
2. Desmedt B, Courselle P, De Beer JO, Rogiers V, Grosber M, Deconinck E, et al. Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):943-50.
3. Ori MR, Larsen JB, Shirazi FM. Mercury Poisoning in a Toddler from Home Contamination due to Skin-Lightening Cream. *J Pediatr*. 2018;196:314-317.
4. Mohammed T, Mohammed E, Bascombe S. The evaluation of total mercury and arsenic in skin bleaching creams commonly used in Trinidad and Tobago and their potential risk to the people of the Caribbean. *J Public Health Res*. 2017;6(3):1097.
5. Ho YB, Abdullah NH, Hamsan H, Tan ESS. Mercury contamination in facial skin lightening creams and its health risks to user. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;88:72-76.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Daniela Alves Pereira Antelo |  ORCID 0000-0001-8203-1772
Concepção, revisão de literatura e redação do artigo.



Surgical & Cosmetic Dermatology

Janeiro / Fevereiro / Março 2019

Impresso em Março 2019