

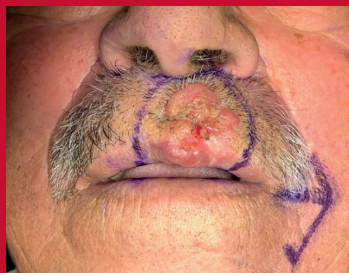
Surgical & Cosmetic Dermatology

Volume 11 • Número 2 • Abril - Junho 2019

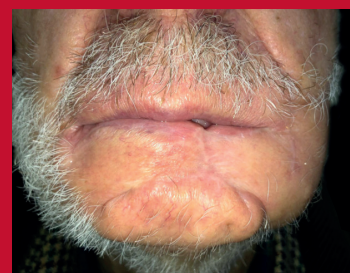
Algoritmos para reparo das pálpebras

Retalho de Yu na reconstrução de defeitos labiais

Atualizações do uso cosmiátrico e terapêutico da toxina botulínica



Abordagem combinada para o tratamento de cicatrizes de acne em todos os tipos de pele: CROSS com fenol, subcisão com cânulas em dois planos e microagulhamento



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 ● Abril - Junho 2019 ● Volume 11 ● Número 2

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

**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>)

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

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 reprodutível.

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
 ABRIL/MAIO/JUNHO 2019 • Volume 11 • Número 2
 ISSN:1984-5510
 Online ISSN: 1984-8773

	
Artigo de Revisão / Review Articles	
Algoritmos para reparo das pálpebras <i>Algorithms for eyelid repair</i> Ricardo Vieira, João Goulão	91
Atualizações do uso cosméutico e terapêutico da toxina botulínica <i>Updates on the cosmetic and therapeutic use of botulinum toxin</i> Renata Cristina Vasconcelos, Patrícia Sotero, Renan Lage	97
<hr/>	
	
Artigos Originais / Original Articles	
Associação entre <i>Staphylococcus epidermidis</i> e o nível de ácido palmítico em pacientes com acne vulgar <i>The association between Staphylococcus epidermidis and palmitic acid level in patients with acne vulgaris</i> Farida Tabri	105
Avaliação de resistência à insulina e fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com vitiligo <i>Evaluation of insulin resistance and risk factors for cardiovascular diseases in patients with vitiligo</i> Carla Corrêa Martins, Juliana Catucci Boza, Natalia Piccinini Giongo, Roberta Horn, Amanda Rodrigues Fabbrin, Priscilla Granja Machado, Tania Ferreira Cestari	111
Tratamento da hipomelanose guttata idiopática com laser Er:YAG 2940nm isolado ou combinado ao <i>drug delivery</i> de piperina: um estudo-piloto comparativo <i>Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with Er:YAG 2940nm laser alone or combined to piperine drug delivery: a pilot and comparative study</i> Célia Luiza Petersen Vitello Kalil, Clarissa Prieto Herman Reinehr, Laura de Mattos Milman, Christine Prescendo Chaves	116
Avaliação pré-clínica dos efeitos profiláticos do extrato de <i>Pinus pinaster</i> (Pycnogenol®) sobre a deposição cutânea de hemossiderina <i>Pre-clinical evaluation of the profilatic effects of Pinus pinaster extract (Pycnogenol®) on skin hemosiderin deposits</i> Brenno Augusto Seabra de Mello Netto, José Marcelo Corassa, Gustavo Facchini, Michelle Sabrina da Silva, Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro, Samara Eberlin	121
Perfil histológico das lesões melanocíticas excisadas em um serviço de Dermatologia, com base em critérios clínicos e dermatoscópicos <i>Histological profile of melanocytic lesions excised in a Dermatology service, based on clinical and dermoscopic criteria</i> Luísa Saccaro, Carolina Zárate, Rodolfo Alves Lopes, André Cesar Antiori Freire Pessanha	126
Estudo comparativo do uso da minociclina sistêmica versus corticoterapia sistêmica no tratamento de vitiligo em atividade <i>Comparative study on the use of systemic minocycline versus systemic corticosteroid therapy in the treatment of active vitiligo</i> Gabriela Momente Miquelin, Mariana Moraes Tavares Colferai, Denise Steiner	132
Sérum anidro fluido como veículo para formulações de <i>drug delivery</i> : resultados do teste de esterilidade para crescimento bacteriano e fúngico <i>Anhydrous fluid serum as vehicle for drug delivery formulations: sterility test results for bacterial and fungal growth</i> Clarissa Prieto Herman Reinehr, Célia Luiza Petersen Vitello Kalil, Laura de Mattos Milman, Christine Chaves	138

Sumário / Table of contents

Diagnóstico por imagem / *Diagnostic imaging*

- Microscopia confocal de reflectância como ferramenta para avaliar os efeitos causados pelo microagulhamento: uma série de cinco casos 142
Reflectance confocal microscopy as a tool for assessing the injury caused by microneedling: a serie of five cases
 Francisco Macedo Paschoal, Andressa Sobral Soares de Deus, Anelise Damiani da Silva Citrin, Gisele Gargantini Reze

Como eu faço?/ *How I do?*

- Abordagem combinada para o tratamento de cicatrizes de acne em todos os tipos de pele: CROSS com fenol, subcisão com cânulas em dois planos e microagulhamento 145
A combination approach to treating acne scars in all skin types: carbolic CROSS, blunt bi-level cannula subcision, and microneedling
 Kachiu Lee, Peter Rullan

Relatos de Caso / *Case Reports*

- Lentigo maligno palpebral: o manejo com a interface Dermatologia-Oculoplástica: a propósito de um caso 148
Lentigo maligna of the eyelid: management with Dermatology-Oculoplastic interface: for the purpose of a case
 Ana Carolina Krum dos Santos, Renan Rangel Bonamigo, Fernanda Poy Dondonis, André da Silva Cartell, Fernando Procianny
- Melanoma spitzoide simulando lesão vascular - Relato de caso 152
Spitzoid melanoma simulating vascular lesion - Case report
 Giovanna de Araujo Horcel, Juliana da Silva Milhomem, Camila Crosara, Adriane Volkmann, Samuel Henrique Mandelbaum
- Retalho de Yu na reconstrução de defeitos labiais 156
Yu's flap for lip reconstruction
 Mariana Sousa Batista, Luís Galante Santiago, André Castro Pinho, Ana Maria Carvalho Brinca, Ricardo José David Costa Vieira
- Retalhos cirúrgicos para fechamento de defeitos faciais sincrônicos 160
Surgical flaps for closing synchronous facial defects
 Ana Cláudia Cavalcante Espósito, Eliandre Palermo, Osório Alves C. de Castro Lara, Marcela Pesce de Souza, Mariana Bellini Vieira, Luiz Roberto Terzian

Algoritmos para reparo das pálpebras

Algorithms for eyelid repair

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911201>

RESUMO

Os defeitos nas pálpebras resultantes da excisão do câncer de pele são comuns na prática diária dos cirurgiões dermatológicos.

O objetivo desta revisão é resumir os métodos mais relevantes para o reparo da pálpebra, propondo algoritmos reconstrutivos para as pálpebras inferiores e superiores. Ambos os algoritmos foram projetados de acordo com decisões dicotômicas baseadas na espessura (espessura parcial *versus* total) e no tamanho do defeito da pálpebra (menor que 1/3, menor que 2/3 ou maior que 2/3 do comprimento da pálpebra).

Palavras-Chave: Pálpebras; Reconstrução; Cornea; Neoplasias Palpebrais; Neoplasias Palpebrais/cirurgia

ABSTRACT

Eyelid defects resulting from skin cancer excision are common in the daily practice of dermatologic surgeons.

The aim of this review is to summarize the most relevant methods for eyelid repair, proposing reconstructive algorithms for both lower and upper eyelids. Both algorithms were designed according with dichotomic decisions based on the thickness (partial- versus full-thickness) and the size of the eyelid defect (less than 1/3, less than 2/3 or larger than 2/3 of the eyelid length).

Keywords: *Eyelids; Reconstruction; Eyelid Neoplasms; Eyelid Neoplasms/surgery; Cornea*

Artigo de Revisão

Autores:

Ricardo Vieira^{1,2}

João Goulão³

¹ University of Coimbra, Faculdade de Medicina, Portugal.

² Coimbra Hospital and University Center, Coimbra, Portugal.

³ Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.

Correspondência:

Ricardo Vieira

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

E-mail: ricardo.jdc.vieira@gmail.com

Data de recebimento: 18/05/2019

Data de aprovação: 12/06/2019

Trabalho realizado Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A excisão do câncer de pele é a principal causa de defeitos palpebrais a serem tratados pelos cirurgiões dermatológicos. Como ocorre em outras regiões faciais, o carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia mais frequente nas pálpebras. Carcinoma de células escamosas (CEC), melanoma e carcinoma sebáceo são responsáveis pela maioria dos casos restantes.¹ O cirurgião dermatológico deve estar preparado para enfrentar esse tipo de defeito, para o qual é essencial desenvolver habilidades cirúrgicas avançadas baseadas em sólidos conhecimentos sobre anatomia e fisiologia palpebral.

A reconstrução palpebral é geralmente desafiadora e a decisão sobre o método ideal para reparar um defeito específico baseia-se principalmente em dois fatores: a espessura e a extensão do defeito.

O método de fechamento escolhido deve resultar em vetores de tensão com orientação horizontal predominante. Além disso, o alinhamento da margem livre e a fixação cantal devem ser preservados ou restaurados. Cada camada da pálpebra deve ser reparada, desde a camada tarsoconjuntival interna até a camada cutânea externa. Esses princípios básicos são essenciais para alcançar resultados estéticos e funcionais ótimos, prevenindo complicações, como ectrópio, lagofalmo, epífora e conjuntivite crônica, além de secura e ulceração da córnea.

Os algoritmos reconstrutivos são geralmente considerados ferramentas úteis no cenário clínico, ajudando o cirurgião a decidir qual estratégia de gerenciamento deve ser escolhida. O objetivo deste trabalho é projetar algoritmos decisórios para o reparo das pálpebras superiores e inferiores.

Materiais e métodos

Os algoritmos foram baseados em uma revisão da literatura sobre o reparo palpebral e também na experiência pessoal do autor. Portanto, apesar da revisão de literatura apoiar as opções propostas, o algoritmo pode ser influenciado por algumas preferências pessoais. Os algoritmos não têm intenção de incluir uma revisão extensa de todas as possíveis opções reconstrutivas relatadas na literatura. Sob a mesma combinação de critérios (experiência pessoal e revisão da literatura), as técnicas mais relevantes foram consideradas as mais confiáveis e consistentes.

RESULTADOS

Condicionais dos algoritmos. O tamanho e a espessura do defeito foram identificados como os dois fatores com maior impacto na decisão sobre o método reconstrutivo a ser utilizado, tanto para defeitos palpebrais inferiores quanto superiores.^{2,3,4}

O manejo de defeitos de espessura parcial difere grandemente do manejo de defeitos de espessura total, uma vez que defeitos de espessura total exigem restauração da lamela posterior (camada tarsoconjuntival) além da lamela anterior (camada miocutânea).^{2,3,4} Portanto, a espessura foi considerada a primeira condição a ser incluída no algoritmo.

A extensão do comprimento da pálpebra afetada pelo defeito é mais relevante do que o próprio diâmetro absoluto. Portanto, o tamanho, expresso como uma fração do comprimento da

pálpebra, foi apontado como a segunda condição do algoritmo.

A capacidade de fechar primariamente um defeito está relacionada principalmente ao seu tamanho. No entanto, fatores individuais também podem influenciar (elasticidade do tecido, idade, etc.). Desta forma, naquelas situações em que as variações individuais foram consideradas como tendo influência na estratégia reconstrutiva, a capacidade de fechar primariamente um defeito foi incluída como uma condição específica, em vez do próprio tamanho.

Defeitos de espessura parcial

O reparo de defeitos cutâneos apenas na pálpebra deve ser realizado evitando-se a tensão vertical para prevenir ectrópio, exposição da esclera ou lagofalmo, causando comprometimento estético e distúrbios funcionais como epífora, conjuntivite crônica e olho seco. As pálpebras superiores admitem algum grau de tensão vertical, mas as pálpebras inferiores são incapazes de suportar qualquer tipo de força vertical. Portanto, deve ser sempre considerada uma abordagem horizontal.⁵ Se o fechamento primário leva à uma distorção ou tensão vertical sobre a margem da pálpebra, há uma necessidade evidente de técnicas especiais. Pacientes com “*snap-back test*” prejudicado são mais propensos à ocorrência de ectrópio.⁶

Em grandes defeitos que ocorrem na pálpebra inferior, o fechamento direto pode ser possível às vezes após a estabilização da pálpebra através de cantopexia lateral e elevação da gordura ocular suborbicular (SOOF) (Figura 1), ancorando esse tecido ao periósteo da borda orbital.⁷ Caso contrário, será necessária um retalho ou um enxerto. Enxertos de pele de espessura total são eficientes para reparar a lamela anterior em ambas as pálpebras.^{3,4} A área doadora mais utilizada é a pálpebra superior oposta.

A pele redundante da pálpebra superior pode ser recrutada como retalho de avanço ou rotação para defeitos de es-



FIGURA 1: Fechamento direto de um grande defeito de espessura parcial da pálpebra inferior após cantopexia lateral e elevação da gordura ocular suborbicular

pequena parcial da pálpebra superior. Os retalhos de transposição da região periocular e da região supraciliar também podem ser escolhidos para reparo de defeitos maiores.

Vários retalhos foram descritos para correção de defeitos de espessura parcial da pálpebra inferior. O retalho de Tripier,⁸ que consiste em um retalho de transposição miocutâneo da pálpebra superior homolateral, é uma das técnicas mais confiáveis para esse fim (Figura 2). Outros retalhos alternativos de transposição são o retalho de Fricke, o retalho de Kreibitz e o retalho nasolabial com base superior. Retalhos de avanço (retalhos de McGregor e de Imre)^{8,9} da região periocular também são uma possibilidade. O retalho de rotação de Mustardé¹⁰ é uma opção muito boa para reparar defeitos extensos da lamela anterior da pálpebra inferior (Figura 3).

Defeitos de espessura total

Pequenos defeitos de espessura total podem ser reparados por fechamento direto. Se o defeito envolver a margem palpebral,



FIGURA 2: Retalho de transposição miocutânea (Tripier) transposto da pálpebra superior para correção da pálpebra inferior



FIGURA 3: Retalho de rotação de Mustardé para correção da pálpebra inferior

geralmente o fechamento é realizado após o planejamento da excisão sob forma de pentágono (Figura 4, coluna da esquerda). Esse método unirá as bordas da lesão produzindo hiperversão, resultando em uma margem palpebral alinhada, fato crucial para alcançar um resultado cosmético e funcional ideal.¹¹ Se houver muita tensão e for difícil unir as bordas da lesão, o fechamento pode ser facilmente realizado após o ligamento cantal lateral ter sido cortado (cantólise lateral).⁴ Isso permitirá um avanço adicional de até 5mm (Figura 4, coluna da direita). Após a sutura, o canto lateral deve ser recolocado no periosteo da borda orbital.

O retalho de Tenzel (retalho semicircular de avanço-rotação da região zigomática)⁴ é uma excelente opção para defeitos com até 1/3 do comprimento da pálpebra, apesar da correção em até 40-50% do comprimento da pálpebra poder ser realizada algumas vezes por este retalho na pálpebra superior. O retalho de Tenzel tem a vantagem de reparar ambas as lamelas em um único procedimento. O desenho semicircular do retalho de Tenzel é altamente importante para prevenir o ectrópio. A convexidade do semicírculo é melhor para a pálpebra inferior, no entanto é considerada pior para a pálpebra superior (Figura 5).

Defeitos maiores do que 1/3 do comprimento da pálpebra inferior comumente requerem procedimentos em múltiplos estágios, com reparo sequencial das lamelas posterior e anterior. Enxertos tarsoconjuntivais colhidos na pálpebra superior (Figura 6, linha superior) ou retalhos (retalho de Hughes)¹² podem reparar defeitos com até 2/3 da extensão da pálpebra inferior (Figura 7). De 2/3 até a totalidade da pálpebra, o septo nasal (alternativamente, a mucosa oral e a cartilagem auricular podem



FIGURA 4: Excisão pentagonal nas pálpebras inferior e superior (coluna da esquerda). Cantólise lateral, permitindo um movimento adicional da pálpebra que possibilita fechamento direto (coluna direita)

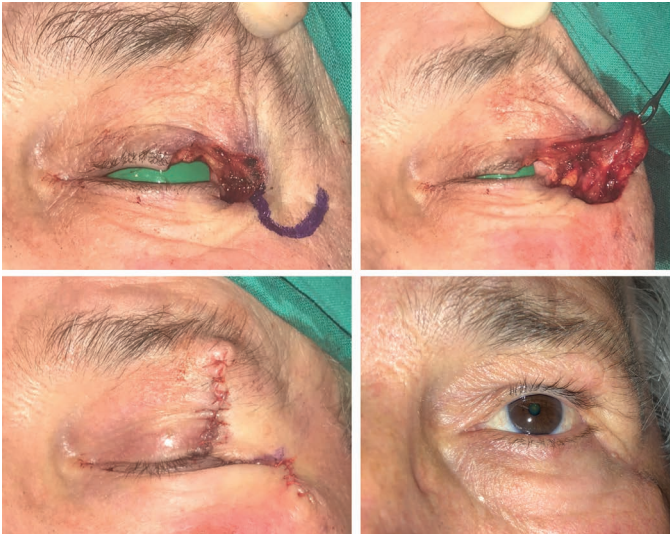


FIGURA 5: Retalho invertido de Tenzel para correção da pálpebra superior

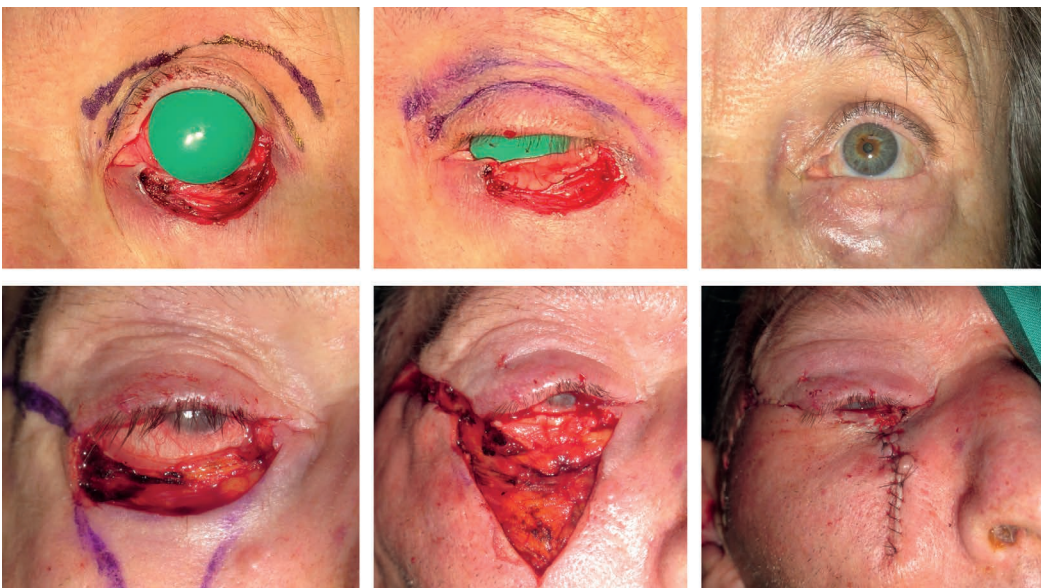


FIGURA 6:

Enxerto tarsoconjuntival. Um retalho de Tripiér foi combinado para reparo da lamela anterior (linha superior). Enxerto condromucoso. Um retalho de Mustardé foi combinado para reparo da lamela anterior (linha inferior)

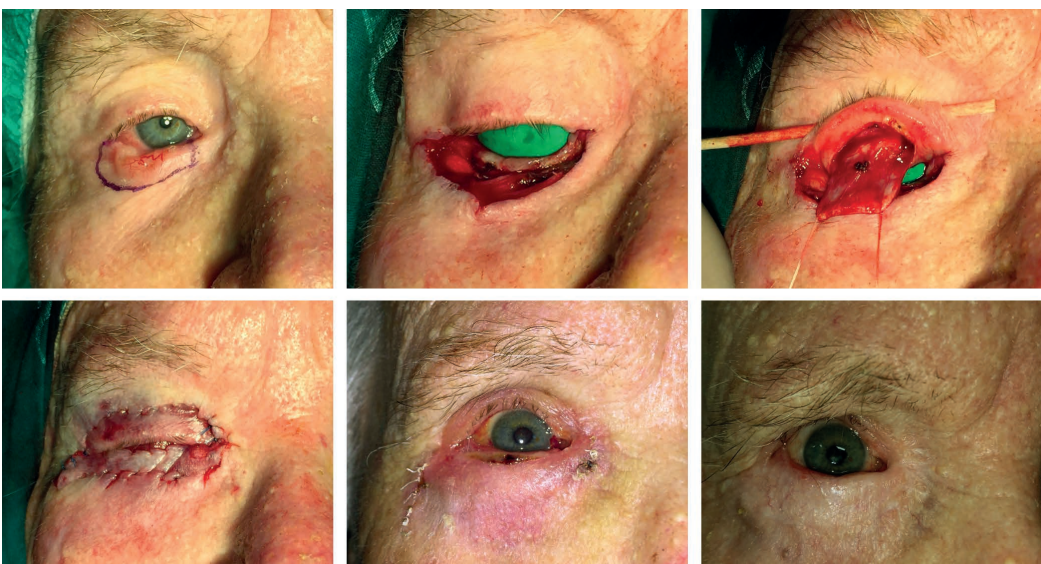


FIGURA 7:

Retalho de Hughes para correção da pálpebra inferior da lamela anterior. Um retalho de Tripiér foi combinado para reparo da lamela anterior

ser usadas), é um bom doador para a coleta de enxertos condromucosos (Figura 6, linha inferior), grande o suficiente para toda a restauração da lamela posterior.¹³ Quando a lamela posterior é reparada com um enxerto, um retalho deve ser feito para reparar a lamela anterior,⁴ uma vez que um enxerto suturado sobre outro enxerto resultará em má nutrição de ambos, levando à necrose. No entanto, um enxerto de pele de espessura total é um procedimento seguro a ser realizado, além de um retalho de Hughes tarsoconjuntival.

Defeitos maiores que a metade do comprimento da pálpebra superior são muito difíceis de reparar e as opções são muito limitadas. O procedimento mais confiável e seguro é o retalho de Cuttler-Beard,¹⁴ que consiste em um retalho de avanço de espessura total colhido na pálpebra inferior. Assim como o retalho de Hughes, é um retalho de interpolação com um período de 4-6 semanas antes da divisão do pedículo (Figura 8). Como o



FIGURA 8: Retalho de Cutler-Beard para um grande defeito de espessura total da pálpebra superior

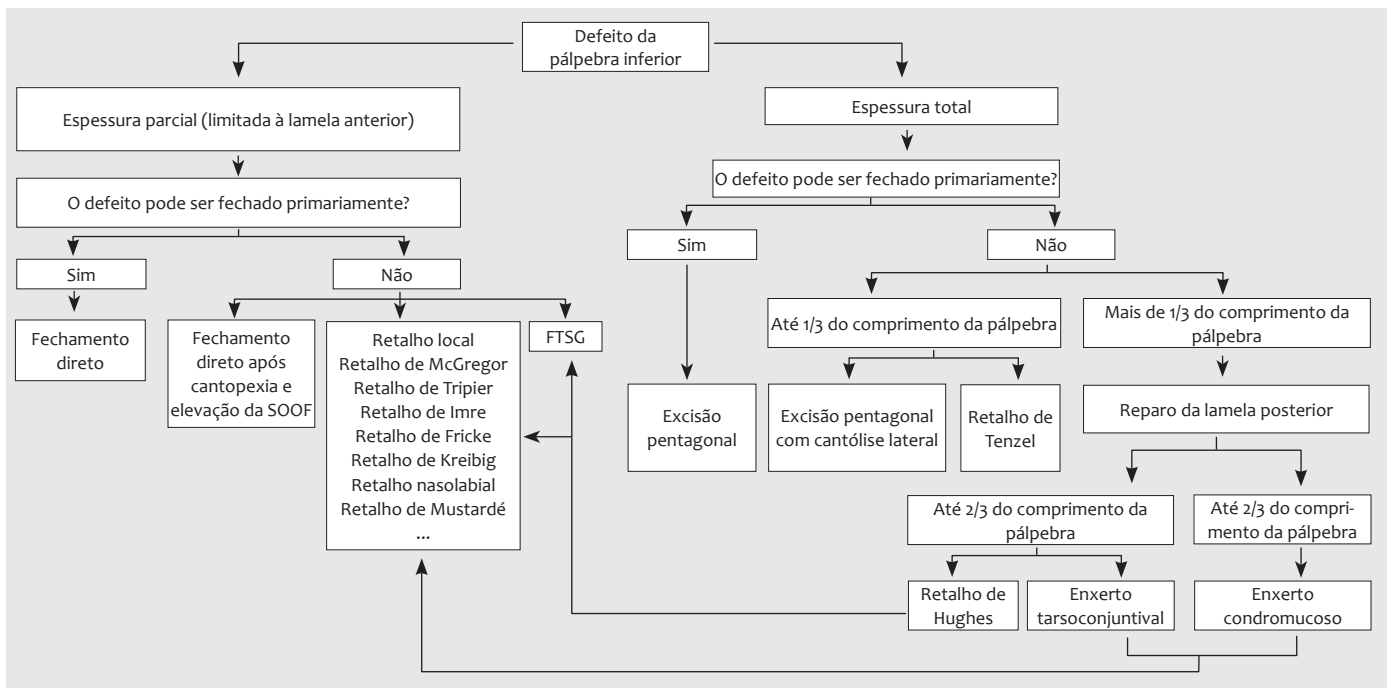


FIGURA 9: Algoritmo reconstrutivo para pálpebras inferiores

retalho de Cutter-Beard não deve afetar a margem da pálpebra inferior, ele é encapsulado para alcançar a posição final sobre o defeito da pálpebra superior.

Algoritmos

Os algoritmos finais podem ser analisados nas figuras 9 e 10.

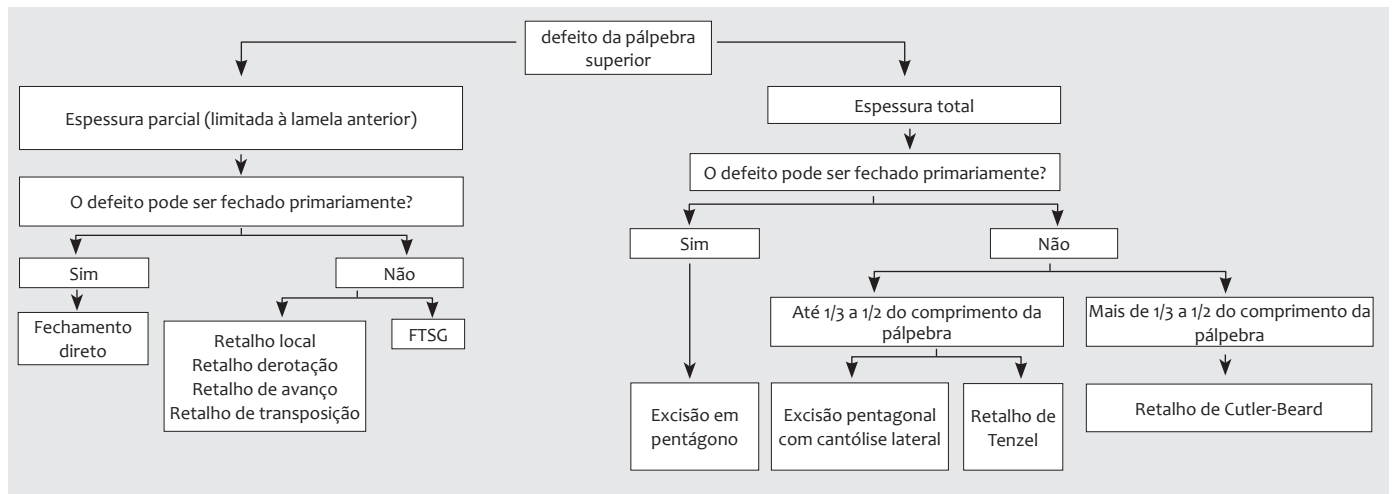


FIGURA 10: Algoritmo reconstrutivo para pálpebras superiores

CONCLUSÕES

A reconstrução palpebral é desafiadora de acordo com características anatômicas e fisiológicas específicas das pálpebras. A multiplicidade de técnicas cirúrgicas disponíveis, diferenças na espessura e tamanho dos defeitos e variações individuais na mobilidade e elasticidade da pele dificultam o estabelecimento da estratégia reconstrutiva.

REFERÊNCIAS

1. Pe'er J. Pathology of eyelid tumors. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(3):117-90.
2. Lo Torto F, Losco L, Bernardini N, Greco M, Scuderi G, Ribuffo D. Surgical treatment with locoregional flaps for the eyelid: a review. *BioMed Res Int.* 2017;2017:6742537.
3. Hayano SM, Whipple KM, Korn BS, Kikkawa DO. Principles of periocular reconstruction following excision of cutaneous malignancy. *J Skin Cancer* 2012;2012:438502.
4. Subramanian N. Reconstructions of eyelid defects. *Indian J Plast Surg.* 2011;44(1):5-13.
5. Amici JM, Bailly JY, Taieb A. Horizontal stretching concept in oncologic dermatologic surgery of the face. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3): 308-16.
6. Scawn R, Gore S, Joshi N. Blepharoplasty basics for the dermatologist. *J Cutan Aesthet Surg.* 2016;9(2):80-4.
7. Vieira R, Brinca A, Pinho A. Repair of the lower eyelid with primary closure with lateral canthopexy and elevation of the suborbicularis oculi fascia: a simple technique to avoid post-operative ectropion. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018;10(4):346-8.
8. Machado WL, Gurfinkel PC, Gualberto GV, Sampaio FM, Melo ML, Treu CM. Modified Tripier flap in reconstruction of the lower eyelid. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):108-10.
9. Neto GH, Sebastia R, Viana GA, Machado F. Reconstrução palpebral com retalho de Fricke: relato de dois casos. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(1):123-6.
10. Cogrel O. Mustarde flap lower eyelid reconstruction following lentigo maligna excision. *Ann Dermatol Venereol.* 2016;143(2):167-8.
11. Garcia GA, Nguyen CV, Vo TA, Yonkers MA, Minckler DS, Tao JP. Lazy pentagonal wedge resection of eyelid margin lesions. *JAMA Facial Plas Surg.* 2018;20(3):251-2.
12. Hawes MJ, Grove AS, Mink EM. Comparison of free tarsoconjunctival grafts and Hughes tarsoconjunctival grafts for lower eyelid reconstruction. *Ophthalmic Plast Reconstruc Surg.* 2011;27(3):219-23.
13. Yamamoto N, Ogi H, Yanagibayashi S, Yoshida R, Takikawa M, Nishijima A, et al. Eyelid Reconstruction Using Oral Mucosa and Ear Cartilage Strips as Sandwich Grafting. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(4): e1301.
14. Mandal SK, Fleming JC, Reddy SG, Fowler BT. Total Upper Eyelid Reconstruction with Modified Cutler-Beard Procedure Using Autogenous Auricular Cartilage. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(8):NC01-4.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Ricardo Vieira | ORCID 0000-0002-5914-9171

Contribuição: redação do manuscrito, autor das figuras 1 a 7, co-autor dos fluxogramas das figuras 9 e 10.

João Goulão | ORCID 0000-0001-8378-9569

Revisão do manuscrito, autor da figura 8, co-autor dos fluxogramas das figuras 9 e 10.

Atualizações do uso cosméutico e terapêutico da toxina botulínica

Updates on the cosmiatric and therapeutic use of botulinum toxin

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121334>

RESUMO

A toxina botulínica tem como mecanismo de ação a paralisia neuromuscular flácida transitória. Estudos recentes estão identificando novas formas de uso da toxina botulínica para diversos fins, tanto no campo estético quanto no terapêutico. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre essas aplicações. No âmbito estético, a toxina botulínica demonstrou benefício em tratamento de cicatrizes hipertróficas, rejuvenescimento da região escrotal, definição do músculo gastrocnêmio e sendo usada em microdoses. Já no tratamento de patologias, a revisão demonstrou que a toxina botulínica pode ser útil para tratamento da neuralgia pós-herpética e de outras síndromes algicas, da hiperidrose craniofacial, da rosácea e da doença de Hailey-Hailey.

Palavras-Chave: Toxinas botulínicas tipo A; Estética; Toxinas botulínicas; Prurido; Rejuvenescimento; Cicatriz; Cicatriz hipertrófica

ABSTRACT

Botulinum toxin has transient flaccid neuromuscular paralysis as its mechanism of action. Recent studies are identifying new ways to use botulinum toxin for a variety of purposes, both in the aesthetic and in the therapeutic field. This work aimed to conduct a literature review on these applications. In the aesthetic field, botulinum toxin has shown benefit in the treatment of hypertrophic scars, rejuvenation of the scrotal region, definition of the gastrocnemius muscle, and microdoses use. In the treatment of pathologies, the review has shown that botulinum toxin may be useful for the treatment of post-herpetic neuralgia and other pain syndromes, craniofacial hyperhidrosis, rosacea, and Hailey-Hailey disease.

Keywords: Botulinum toxins; Botulinum toxins, Type A; Esthetics; Pruritus; Rejuvenation; Cicatrix; Cicatrix, Hypertrophic

Artigo de Revisão

Autores:

Renata Cristina Vasconcellos¹
Patrícia Sotero¹
Renan Lage¹

¹ Serviço de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica (PUC Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência:

Renata Cristina Vasconcellos
Ambulatório de Dermatologia da PUC-Campinas
Avenida John Boyd Dunlop, s/n
Jardim Ipaussurama
13060-904, Campinas, SP
Brasil
E-mail: renata.cv.92@gmail.com

Data de recebimento: 01/03/2019

Data de aprovação: 06/06/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Hospital da Pontifícia Universidade Católica, Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A toxina botulínica (TB) é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, que causa o botulismo, doença grave caracterizada por paralisia dos músculos da face, dos membros e até dos músculos respiratórios, podendo levar à morte. O mecanismo de ação da TB consiste em determinar paralisia neuromuscular flácida transitória por meio do processo de denervação química. Para isto, ela se liga ao receptor pré-sináptico da junção neuromuscular; o complexo formado é endocitado, seguindo-se a clivagem da proteína sinaptossomal 25 (SNAP-25), fato este que culmina no bloqueio da liberação da acetilcolina, impedindo a contração muscular até que a função seja novamente reparada em aproximadamente três a seis meses.^{1,2,3}

A toxina botulínica pode ser diferenciada em oito sorotipos nomeados como A, B, Cb, C2, D, E, F e G. Comercialmente, estão disponíveis as toxinas tipo A e tipo B. Na Dermatologia, a toxina botulínica tipo A é a mais utilizada desde que foi aprovada pelo FDA, em 2002.³

A TB foi usada de forma terapêutica pela primeira vez na década de 60, por oftalmologistas, em São Francisco, para corrigir o estrabismo.² Depois, novos estudos foram realizados e seu uso foi expandido progressivamente para outras áreas com intuito terapêutico até que, finalmente, em 1989, pela primeira vez, foi usada com objetivo estético, a princípio para corrigir assimetrias por paralisias faciais e, posteriormente, em 1992, para correção de rugas de expressão.²

Na estética, tem uso bem definido para tratar rugas da glabella e as periorbitulares. No entanto, pesquisas mais recentes, com novas técnicas de aplicação, formulações e o uso em associação com preenchedores e outros procedimentos, têm revelado potencial para resultados estéticos cada vez melhores, novas utilizações e maior satisfação do paciente.¹

Com objetivos não estéticos, a TB tem sido utilizada para tratamento de doenças inflamatórias cutâneas, como acne, rosácea, psoríase, doenças que são causadas ou exacerbadas pela hiperidrose e para melhorar a aparência de cicatrizes pós-cirúrgicas.¹

O objetivo desta revisão é relatar os novos usos da toxina botulínica tanto no campo da estética quanto no campo terapêutico.

Usos estéticos

A TB é uma opção já consagrada para minimizar os sinais do envelhecimento e a aparência cansada da face. Seu uso está relacionado principalmente à musculatura da mímica facial. Contudo, novas aplicações cosméticas vêm demonstrando excelentes resultados, devendo ser mais bem conhecidas e incorporadas à prática do médico dermatologista.^{3,4}

Cicatrização de feridas

A cicatrização de feridas é um processo complexo e dinâmico dependente da atividade coordenada de múltiplas células. Consiste em três fases sobrepostas: a fase inflamatória (ou de migração) inicial, que dura alguns dias, durante a qual citocinas e fatores de crescimento recrutam células inflamatórias; a fase proliferativa (ou mitótica), que dura semanas e é caracterizada pela

formação de tecido de granulação, composto por fibroblastos que sintetizam a matriz extracelular e por miofibroblastos que iniciam a contração; e a fase final de maturação, que se inicia quando a ferida é fechada e dura em torno de sete meses. Nesta fase, a cicatriz começa a retrair-se e o edema diminui, as células inflamatórias gradualmente se reduzem em número, a matriz extracelular é degradada, a angiogênese cessa e o colágeno tipo III imaturo é modificado em colágeno maduro tipo I.^{1,3}

A cicatrização de feridas é um processo imperfeito, que pode levar à formação de cicatrizes elevadas (hipertroóficas e queloides), hiperpigmentadas e de aparência inestética. Alguns fatores influenciam na desfiguração da ferida, como a localização, inflamação prolongada, infecções, atrasos na epitelização, ação de músculos pericicatriciais e as forças de tensão da pele adjacente.^{1,3}

Melhora estética da cicatriz

Estudos em animais têm demonstrado que a injeção de TB tipo A em baixas doses poderia melhorar significativamente a aparência de cicatrizes faciais, pois teria uma ação inibitória sobre a proliferação de fibroblastos e, portanto, sobre a produção de colágeno, de forma dose-dependente, reduzindo o aparecimento de retrações e melhorando o padrão da cicatriz. No entanto, em altas doses, teria um efeito negativo ao inibir a reepitelização e diminuir a angiogênese local.^{1,5,6}

Além disso, a tensão ao redor da cicatriz cirúrgica é um dos fatores de maior relevância para determinar o resultado estético final. Esta tensão, por sua vez, é causada pela contração da musculatura local. Usualmente, as incisões são planejadas de forma a seguirem paralelamente as linhas de força, mas nem sempre isto é possível, quando então se torna interessante o uso de outras técnicas para diminuir possíveis efeitos inestéticos. Os microtraumas causados pela tensão também induzem uma inflamação prolongada, com aumento da atividade metabólica e depósito extracelular de colágeno e glicosaminoglicanos podendo levar a cicatrizes hipertroóficas.^{6,7,8}

A aplicação de TB tipo A pode ser realizada no período intraoperatório. Um estudo demonstrou que a combinação de TB, anestésico e vasoconstritor otimiza o efeito da TB, obtendo-se uma paralisação mais precoce do local tratado. Além disso, pode ser feita aplicação de TB tipo B, que possui um efeito mais rápido.⁹

Outro estudo em primatas observou, por meio da realização de incisões padronizadas, que as cicatrizes do grupo que foi tratado com toxina botulínica tiveram um resultado estético positivo em comparação com as cicatrizes do grupo controle.¹⁰ Há também relato de caso na literatura de pacientes que desejavam melhora estética de cicatriz prévia tendo sido realizada a excisão da cicatriz, e aplicação intraoperatória de toxina botulínica, com resultado estético muito satisfatório. Em três dias, a musculatura ao redor estava paralisada com tensão e distensão mínimas da borda da ferida.^{6,9} Em outro estudo, analisando-se as cicatrizes de procedimento de tireoidectomia de 30 pacientes, os pacientes do grupo que receberam injeção local de toxina botulínica ficaram mais satisfeitos com os resultados do que aqueles que receberam

injeções de solução salina. As cicatrizes tratadas com TB tipo A ficaram mais estreitas, com coloração natural e melhor aparência geral no seguimento de seis meses.¹¹

Cicatriz hipertrófica e queloides

Queloides e cicatrizes hipertróficas (CH) são ocasionados por hiperproliferação de fibroblastos, redundando no excesso de deposição de colágeno. São desfigurantes e frequentemente estão associados a sintomas clínicos, como prurido, dor, restrição na amplitude de movimentos e contratura, além dos efeitos psicológicos nos pacientes. Opções convencionais para o tratamento de CHs e queloides incluem injeções intralesionais de corticosteroides e 5-fluorouracil, cirurgia, crioterapia, radioterapia, laserterapia e aplicação de folhas de gel de silicone. Recentemente, tem-se estudado o uso da TB tanto para tratar os sintomas quanto para prevenir a formação de cicatrizes hipertróficas e queloides.^{1,12}

Um trabalho recente revisou a literatura relacionada ao tema e chegou à conclusão de que os estudos clínicos publicados mostram resultados promissores que demonstram que a TB tipo A pode modular o desenvolvimento de queloides e cicatrizes hipertróficas. Parece haver evidências científicas de que a TB tipo A regula negativamente a expressão de TGF- β , reduzindo a proliferação de fibroblastos e modulando a atividade do colágeno na cicatrização patológica. Contudo, as cicatrizes queloidianas parecem ser mais resistentes do que as hipertróficas à terapia com TB tipo A. Mais estudos, no entanto, são necessários para definir de forma mais objetiva a aplicabilidade desta terapêutica.^{12,13,14,15}

Microdoses de toxina botulínica

O método “microbotox” ou de aplicação de microdoses de toxina botulínica foi desenvolvido por Wu em 2000 para proporcionar efeitos mais naturais aos pacientes. Baseia-se na injeção em múltiplos pontos de TB altamente diluída a cada 0,8–1,0cm na derme ou na interface entre a derme e os músculos faciais superficiais.¹

As principais aplicações da técnica são para melhorar a aparência de linhas e rugas finas pela ação nos músculos superficiais que se inserem na pele. O uso da toxina altamente diluída e em pequena quantidade em cada injeção impede a difusão para músculos mais profundos evitando uma expressão mais congelada. Além disso, tem a vantagem de diminuir a produção de suor e a atividade das glândulas sebáceas, melhorando a aparência da pele.^{1,16,17,18}

Região inferior da face e do pescoço: Quando a TB é aplicada em microdoses na região anatômica do músculo platísmo, observa-se melhora da textura da pele do pescoço e diminuição também da atividade das fibras superficiais deste músculo, criando um efeito “lifting” da área da papada e do maxilar, bem como melhor contorno cervical e mentoniano. Esta técnica é indicada para pacientes com flacidez leve da região cervical, ou seja, com sinais precoces de envelhecimento que ainda não possuem indicação de cirurgia.¹⁶

Nesta técnica, para o preparo das microdoses de TB, utilizam-se 20 unidades em 1ml de solução salina. São usadas duas

a três seringas de 1ml da solução sendo que, de cada seringa de 1ml, devem ser realizadas em torno de 100 a 120 microinjeções. Para a injeção, o paciente deve ser colocado em posição semireclinada, com o mento elevado, mantendo a pele esticada. No momento da injeção deve ser observado um branqueamento da pele com formação de pápula. Uma leve resistência deve ser sentida ao pressionar o êmbolo; se a solução for facilmente injetada, a agulha provavelmente foi inserida muito profundamente.¹⁶

“Rugas de acordeão”: Pacientes com fotoenvelhecimento significativo e perda de volume podem desenvolver múltiplas linhas finas paralelas, de profundidade variada, que se estendem da região orbital até a região cervical, que levam ao aspecto de “face arranhada” ou “linhas de acordeão”. Estas rugas ficam mais evidentes ao sorrir, mas com o tempo podem se tornar estáticas. Seu tratamento é desafiador, devido à superficialidade e comprimento das linhas. Pode ser empregada a técnica de múltiplas injeções superficiais de TB altamente diluída acrescida ou não de ácido hialurônico (para hidratação da pele), sendo recomendado um máximo de 40 unidades por lado. O efeito nos pacientes tratados foi uma melhora significativa das “rugas de acordeão” e do aspecto da pele.^{17,18}

A técnica das microdoses de TB é uma nova ferramenta que tem se mostrado eficaz no tratamento de algumas rugas e do envelhecimento facial. No entanto, deve ser realizada por profissional habilitado, uma vez que existe o risco de paralisar inadvertidamente a musculatura mais profunda da área tratada.

Rejuvenescimento escrotal

O enrugamento escrotal também pode ser referido como *escroto rugosum* ou *cutis scrotum gyratum*. Alguns pacientes apresentam um enrugamento escrotal excessivo e se sentem constrangidos no momento da relação sexual. A contração do músculo dartos, constituinte da bolsa escrotal, em resposta a temperaturas frias ou relações sexuais pode resultar na acentuação do enrugamento escrotal. Como a contração do músculo dartos é um componente contribuinte para a etiologia do enrugamento escrotal, a injeção de TB neste pode resultar em uma superfície de pele mais lisa e com menos rugas. Não há um protocolo de aplicação bem definido sobre a técnica de rejuvenescimento escrotal com toxina botulínica.¹⁹

Definição muscular corporal

Com a evolução das modalidades de uso da TB, o seu uso extrafacial vem ganhando destaque, principalmente na Ásia. As mulheres orientais tendem a ter pernas mais curtas e quando há hipertrofia do músculo gastrocnêmio, aumenta-se a sensação de pernas “atarracadas”, o que é considerado um obstáculo à beleza para os padrões estéticos dos asiáticos, que buscam pernas de formato mais alongado, ao contrário dos ocidentais. A TB tem sido utilizada como uma forma não invasiva de conseguir esse objetivo. Ela é aplicada na cabeça medial do gastrocnêmio, que é o músculo mais proeminente e funcionalmente redundante da panturrilha.

Bogari *et al* demonstraram, por meio de estudo com ressonância magnética em três dimensões, que a técnica mais eficaz consiste na aplicação em 48 pontos, distantes cerca de 2cm entre si, e dose de 1,5UI de TB em cada ponto. A técnica resulta em uma redução efetiva da circunferência desta região da perna, dando a impressão de membro inferior mais alongado. É importante salientar que esta técnica pode ser utilizada em pacientes magros, em que o diâmetro da panturrilha se deve prioritariamente à hipertrofia do gastrocnêmio. Além disto, deve ser utilizada com cautela, uma vez que pode resultar em distúrbios da marcha e fadiga após andar ou correr. Nesta técnica, o músculo diminui para aproximadamente metade do seu volume original depois de cinco a seis meses, voltando a se aproximar de seu volume original 10-12 meses após a injeção.²⁰

Se o indivíduo evitar o exercício ativo do músculo tratado, o retorno ao volume muscular pré-tratamento pode ser evitado. A experiência clínica indica que injeções repetidas ao longo de vários anos também podem resultar em atrofia muscular crônica.^{20,21,22}

Usos não estéticos

O principal uso da TB em Dermatologia está relacionado à estética facial. Nos últimos anos, porém, tem sido observado o uso de TB em doenças dermatológicas com bons resultados.¹ Várias doenças encontram hoje na TB uma opção diferenciada, cuja eficácia está sendo cada vez mais estudada e comprovada, possibilitando ao dermatologista oferecer novas opções terapêuticas a seus pacientes.^{1,3}

Rosácea

A rosácea é doença inflamatória da pele, com evolução crônica e recidivante, que apresenta clinicamente eritema facial persistente, pápulas, pústulas, telangiectasias e rubor recorrente. Seus sintomas podem causar constrangimento, baixa autoestima, ansiedade e piorar a qualidade de vida dos pacientes. Seu tratamento é desafiador, pois, comumente, os sintomas respondem apenas parcialmente às terapias tradicionais, e a tendência à recorrência é grande. Diante disto, o uso da toxina botulínica intradérmica tem sido investigado como uma nova terapêutica. Ela teria a ação de bloquear a liberação do neurotransmissor acetilcolina da periferia dos nervos com diminuição da vasodilatação cutânea e consequente redução do eritema facial e rubor.^{23,24,25}

Muitos estudos têm sido publicados mostrando os benefícios da TB no tratamento da rosácea. Um dos mais recentes avaliou duas mulheres coreanas com sintomas de eritema e rubor facial resistentes e obteve resultados satisfatórios. Para o tratamento, 50UI de TB foram diluídas em 2,5ml de solução salina estéril, resultando em uma concentração de 2UI para cada 0,1ml na solução. As injeções intradérmicas de TB foram aplicadas verticalmente em um ângulo de 90° em pontos marcados a cada 1cm em toda a área de eritema, ultrapassando 1cm desta. Foram realizadas duas sessões, com intervalo de uma semana entre elas. Na primeira sessão, foi aplicada a maior parte do produto e na segunda, apenas nas áreas de eritema remanescentes.²⁵

Outra forma de aplicação da TB, também com resultados positivos, seria a mesoterapia. Bharti *et al* descrevem a injeção

intradérmica de toxina botulínica (10U/mL) como microgotas de 0,05mL na região central da face. As injeções são espaçadas a cada 0,5cm e injetadas sob anestesia tópica. Observou-se melhora no eritema, edema, telangiectasias e rubor dentro de uma a duas semanas, tendo essa melhora durado aproximadamente três a quatro meses, quando foi necessário repetir o tratamento.²⁶

Em 2017, Dayan *et al* realizaram um estudo duplo-cego randomizado, no qual os pacientes que receberam injeções de TB tiveram uma redução significativa das características primárias da rosácea em quatro semanas após o tratamento, enquanto o grupo que recebeu o mesmo volume de injeção de solução salina não obteve melhora.²⁷ Estes novos achados demonstram que a TB pode ser considerada um agente seguro e eficaz para reduzir a gravidade e os sintomas da rosácea, além de aumentar a satisfação do paciente.

Diminuição da produção de sebo/acne

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado resultados promissores do uso da TB para melhora da oleosidade da pele e, conseqüentemente, da acne. Os resultados de publicações recentes indicaram uma redução significativa na produção de sebo e demonstraram uma correlação entre a produção de sebo e as técnicas de injeção, embora a dosagem usada seja desconhecida. Há também evidências que sugerem que a ação de acetilcolina no receptor muscarínico é um regulador importante da produção de sebo.¹

Um dos primeiros relatos na literatura foi em 2008 por Shah em que 20 pacientes foram avaliados após a administração intradérmica de TB na "zona T". Foi observada uma melhora fotográfica significativa, após um mês do tratamento, da oleosidade da pele e uma diminuição do tamanho dos poros em 17 dos 20 pacientes analisados.²⁸

Após, Rose & Goldberg aplicaram TB intradérmica na região frontal de 25 pacientes e obtiveram resultados que sugerem que toxina botulínica reduz a produção de sebo em pacientes com pele oleosa, com alto grau de satisfação.²⁹

Em 2015, Min *et al* realizaram o primeiro estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego com 42 pacientes do sexo feminino para avaliar a quantidade de sebo na região frontal de pacientes tratados com TB intramuscular. De fato, o estudo confirmou a redução da excreção de sebo ao redor da região da aplicação de 2UI de TB sem benefício de doses maiores (4UI). No entanto, afastando-se do ponto de injeção, a produção do sebo foi se normalizando gradativamente, ficando inclusive aumentada nas áreas sem ação da TB, talvez por um mecanismo compensatório. A produção do sebo foi recuperada após 16 semanas de acompanhamento. Além disto, apesar de não ter sido o objetivo do estudo, foi observada também a redução do tamanho dos poros nestes pacientes.³⁰

Hiperidrose craniofacial

A hiperidrose é definida como sudorese excessiva, sendo um sintoma comum na população, causa de problemas psicológicos e sociais. A hiperidrose craniofacial pode afetar apenas a face e o couro cabeludo, ou ser parte de uma hiperidrose gene-

ralizada, muitas vezes envolvendo vários locais da pele. A TB tipo A está bem estabelecida no tratamento da hiperidrose em outros sítios. No caso da hiperidrose craniofacial, a TB tipo B, que não é amplamente usada com este objetivo, poderia ser vantajosa, pois agiria menos nos neurônios motores evitando a queda das sobrancelhas.³¹

Karlgvist *et al* utilizaram a TB tipo B para tratamento de hiperidrose facial e de couro cabeludo em 42 pacientes, encontrando um resultado positivo na redução da produção de suor e principalmente na qualidade de vida dos pacientes. Foram utilizadas no tratamento 5UI de TB tipo B em injeção intradérmica, com distância de 15mm entre os pontos de aplicação em toda a área hiperidrotica, poupando a região da frente a menos de 4cm da sobrancelha. Dos pacientes tratados, 18% queixaram-se de rigidez na frente e queda das sobrancelhas de forma temporária, mas ainda assim a maioria destes pacientes retornou posteriormente para novas aplicações devido à melhora do quadro de hiperidrose.³¹

Outro estudo documentou o uso de TB tipo A em 11 paciente do sexo feminino portadoras de hiperidrose craniofacial pós-menopausa. Foram realizadas injeções intradérmicas de 0,1ml (concentração 25UI/ml) nas áreas a serem tratadas e 64% das pacientes observaram resposta completa em seus sintomas sem efeitos adversos observados.³²

Doença de Fox-Fordyce

Atualmente, diante do seu uso já consagrado e de suas novas aplicabilidades, a TB tem sido considerada como uma possibilidade terapêutica para outras doenças cutâneas. A doença de Fox-Fordyce é caracterizada por pápulas intensamente pruriginosas nas regiões das glândulas apócrinas, para a qual atualmente não há tratamento definitivo ou cura conhecida. Em 2016, foi relatado o caso de uma paciente do sexo feminino, de 52 anos, portadora desta doença, que foi tratada com injeções intradérmicas de TB tipo A, 2UI a cada 2cm de distância, totalizando 100UI para ambas as axilas. Após o tratamento, a paciente apresentou uma redução acentuada no tamanho e número das pápulas axilares, além de melhora completa do prurido local. Este caso mostrou que a TB tipo A pode ser considerada uma opção terapêutica para doença de Fox-Fordyce recalcitrante. No entanto, ensaios clínicos ainda são necessários para avaliar as melhores modalidades de tratamento para esta doença.³³

Doença de Hailey-Hailey

A doença de Hailey-Hailey (DHH), também conhecida como pênfigo benigno familiar crônico, é uma dermatose bolhosa incomum, cujo anatomopatológico se caracteriza por acantólise suprabasal, dando a aparência de “parede de tijolos dilapidados” na epiderme. Clinicamente, apresenta bolhas flácidas, erosões dolorosas e fissuras nas regiões intertriginosas, principalmente na área axilar e inguinal. A doença tem um curso recidivante e muitas vezes é complicada por infecção secundária. Os tratamentos tradicionais para DHH incluem antibióticos e corticosteroides orais e tópicos, ciclosporina, dapsona e metotrexato para pacientes com doença recalcitrante. No entanto, ne-

nhum destes agentes fornece alívio a longo prazo para a maioria dos pacientes, tornando-se necessária a busca por outras terapias. Como a DHH é exacerbada pelo suor, fricção e calor, a TB tipo A tem sido apontada como útil para o tratamento desta doença na literatura recente, uma vez que suas injeções resultam em denervação das glândulas sudoríparas, com redução da sudorese, menor chance de maceração e evitando-se, conseqüentemente, o desenvolvimento de infecções secundárias.^{1, 34, 35, 36}

Estudos mostraram que o uso de TB tipo A resultou em melhora acentuada e remissão a longo prazo da doença, com a vantagem de ser de fácil aplicação e ter poucos efeitos colaterais. Alguns autores sugerem, inclusive, que atualmente ela poderia ser considerada primeira linha de tratamento após falha com o uso de corticosteroides e antimicrobianos tópicos.^{34, 35, 36} É recomendado o uso de 100 a 200UI de TB tipo A nos locais afetados, com uma média aproximada de 50UI por axila ou virilha. Um frasco de 100UI de TB pode ser reconstituído em 4mL de solução salina, alcançando uma diluição de 2,5UI para cada 0,1mL de solução.³⁵

Psoríase

A psoríase invertida acomete preferencialmente áreas flexurais, caracterizando-se por placas eritematosas, exulceradas e infiltradas associadas a ardor local e prurido. Alguns estudos e relatos de casos mostraram que a TB poderia ser uma opção terapêutica para psoríase invertida por reduzir a sudorese local e, conseqüentemente, a maceração e infecção. Além disso, acredita-se que ela inibiria neuropeptídeos, reduzindo a inflamação e a transmissão da dor.^{1, 2}

Zanchi *et al* demonstraram os primeiros resultados favoráveis com o uso de TB em um estudo com 15 pacientes com psoríase invertida que foram tratados com injeções de 2,4UI de TB, com distância de 2,8cm entre elas, totalizando 50 ou 100UI de toxina por paciente. Observou-se melhora da extensão do eritema e da intensidade da infiltração em 87% dos pacientes, mantendo-se por 12 semanas após o tratamento. Diante destes achados, por atuar no controle de inflamação e de substâncias envolvidas no mecanismo da psoríase invertida, a TB pode tornar-se nova opção em seu tratamento.³⁷

Já no tratamento da psoríase em placas, os estudos mostram resultados menos positivos. Bagherani *et al* realizaram o primeiro estudo randomizado duplo-cego para avaliar a eficácia da TB no tratamento da psoríase em placas. Foram recrutados 20 indivíduos, nos quais duas placas de psoríase foram selecionadas e em uma delas foi aplicada solução salina e na outra um total de nove injeções de 4UI de TB tipo A em cada ponto. Foram reavaliados após uma, três, quatro e oito semanas do tratamento, mas não obtiveram melhora estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.³⁸ Contudo, em nossa revisão, encontramos um relato de caso demonstrando melhora local sustentada de uma placa de psoríase em um paciente após uma única injeção de TB intradérmica.³⁹

Diante disso, apesar de os resultados por enquanto serem desanimadores, novos estudos acerca do tema ainda podem ser necessários.

Notalgia parestésica

Sabe-se que a toxina botulínica inibe a liberação pré-sináptica de acetilcolina e que a acetilcolina é mediadora do prurido na dermatite atópica. Além disso, a toxina também inibe a substância P e o glutamato, provavelmente envolvidos no prurido. Sendo assim, a TB se destaca como uma possível opção terapêutica para condições pruriginosas.⁴⁰

A notalgia parestésica é neuropatia sensorial crônica que afeta a área interescapular, caracterizada por prurido local e hiperpigmentação da região. Outros sintomas associados são dor, parestesia, hipoestesia, hiperestesia e ardência. Os tratamentos usuais para essa afecção incluem anestesia local, corticoides e capsaicina tópicos. No entanto, nenhum destes apresenta bons resultados e eficácia a longo prazo.⁴¹

Em 2007, Weinfeld propôs que a TB seria um tratamento eficaz e seguro para notalgia parestésica. O autor realizou injeções intradérmicas de 4UI de TB na área acometida, com distância de 2cm entre elas, em dois pacientes acompanhados durante 18 meses. Eles apresentaram melhora importante do prurido e da hiperpigmentação local a longo prazo.⁴¹ Wallengren e Bartosik também relataram melhora do prurido em quatro pacientes com notalgia parestésica tratados com toxina botulínica.⁴⁰

Por outro lado, Pérez *et al*, ao tratarem cinco pacientes com notalgia parestésica, observaram que a melhora do prurido variou em cada caso, mas que nenhum paciente apresentou resolução completa do quadro nem melhora da mancha acastanhada.⁴² Maari *et al* também não evidenciaram melhora do prurido nem da hiperpigmentação na notalgia parestésica ao compararem-se tratamentos com TB tipo A (10 pacientes) e com placebo (10 pacientes).⁴³ Portanto, diante das divergências na literatura, os benefícios da toxina botulínica para essa afecção são discutíveis, com necessidade de novos estudos.

Neuralgia pós-herpética e outras síndromes algicas

A neuralgia pós-herpética (NPH) é um dos efeitos colaterais mais temíveis do herpes-zóster, que afeta principalmente populações idosas e imunocomprometidas. A neuralgia pode ser explicada pelo aumento do número de fibras nervosas P no local da infecção e redução do número de fibras nervosas largas, responsáveis por inibir o estímulo doloroso.^{44, 45} O mecanismo de ação da TB no alívio da dor não é totalmente compreendido, no entanto acredita-se que atue inibindo a liberação de mediadores de dor, tais como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina dos gânglios nervosos terminais da raiz dorsal, reduzindo a inflamação ao redor das terminações nervosas, desativando os canais de sódio e inibindo o transporte axonal.^{46, 45}

Um estudo investigou o efeito da TB em 58 pacientes que sofriam de sintomas de NPH por quatro a 15 meses. Neste estudo, a TB foi eficaz na redução da dor em 18 (31%) casos e mostrou resultados significativos em 27 (46,6%) casos. No entanto, foi ineficaz nos 13 (22,4%) pacientes restantes. A gravidade da dor, a frequência de ataque, a duração das crises foi significativamente reduzida após o tratamento.⁴⁷

Em recente estudo de revisão, observou-se evidência de nível A (efetiva) não só para tratamento da NPH como tam-

bém para neuralgia do trigêmeo e pós-traumática.⁴⁸ Fischhoff *et al* concluíram em sua revisão que há moderado nível de evidência na eficácia do uso de TB para tratamento de neuralgia do trigêmeo e NPH.⁴⁹

Emad *et al* avaliaram a eficácia da TB em 15 pacientes com NPH por meio de injeção de 15UI por 10cm² de área afetada, obtendo melhora da dor em todos os pacientes, embora o efeito analgésico tenha diminuído com o passar das semanas.⁴⁴ Xiao *et al* compararam o uso de TB em relação ao placebo e obtiveram melhora significativa da dor e do sono em pacientes tratados com toxina com sintomas de neuralgia pós-herpética.⁴⁶ Em outro estudo, que avaliou 30 pacientes, também foi comprovada a eficácia da TB em relação ao placebo na NPH, bem como sua tolerabilidade e segurança.⁵⁰

A aplicação deve ser realizada em pontos na área de dor delimitada pelo paciente, com distância de 1cm entre eles, na quantidade de 0,5-1UI por ponto.

Apesar do atual avanço dos tratamentos, a NPH persiste em muitos indivíduos influenciando suas atividades diárias e reduzindo sua qualidade de vida. Muitos tratamentos mais comumente utilizados vêm com seus efeitos adversos, devendo ser utilizados com cuidado em idosos ou pacientes com múltiplas comorbidades. Nesse contexto, a TB apresenta-se como alternativa terapêutica interessante.

Fenômeno de Raynaud

O fenômeno de Raynaud (FR) é um distúrbio vasoespástico dos vasos digitais, desencadeado pela exposição ao frio ou ao estresse. É mais comumente observado nas mãos, mas também afeta frequentemente os dedos dos pés.⁵¹ A TB vem se apresentando como uma modalidade de tratamento para o FR, sendo cada vez mais estudada.⁵²

Em trabalho de revisão sobre o uso da TB no FR, Zhou *et al* concluem que a TB age na musculatura lisa vascular bloqueando a transmissão de norepinefrina e impedindo a vasoconstrição, além de bloquear os receptores alfa-adrenérgicos levando à redução da vasoconstrição induzida pelo frio, bem como da dor.⁵²

Dhaliwak *et al* demonstraram tratamento de três pacientes com FR grave nos pés tratados com 10UI de TB injetadas na base de cada dedo dos pés, evoluindo com melhora da tolerância ao frio, mudança de cor, frequência e gravidade dos episódios seis semanas após a aplicação, com duração de cerca de cinco meses.⁵¹

Pacientes com úlceras digitais decorrentes de casos graves de FR também podem se beneficiar com o uso da TB. Estudos revelam, por meio da angiografia, melhora do fluxo sanguíneo, com cicatrização das úlceras após a aplicação de toxina.^{53, 54}

Bello *et al* realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, com pacientes com esclerodermia, que receberam aplicações de TB em uma mão e solução salina em outra. Concluiu-se que deve haver algum efeito positivo, porém questionável quanto à sua significância.⁵¹

O papel da TB no tratamento do FR deve ser mais estudado em populações de pacientes mais homogêneas e em situa-

ções clínicas únicas, como a isquemia digital aguda para melhor elucidação de sua real eficácia e indicação.⁵⁵

Tratamento do prurido crônico recalcitrante

O prurido crônico localizado é um sintoma comum que afeta significativamente a saúde e a qualidade de vida. A TB mostrou potencial como agente antipruriginoso em pacientes com prurido crônico localizado, refratário a terapias convencionais.⁵⁶

O prurido é conduzido pelas fibras nervosas C, que são sensíveis a neurotransmissores, histamina e outros mediadores inflamatórios, tais como substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. Em recente estudo, foi demonstrado que a TB é responsável por reduzir o prurido induzido por histamina, bem como reações vasomotoras e inflamação neurogênica.⁵⁶ Outros estudos demonstram que a TB reduz a liberação de glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.⁵⁷ Alguns estudos indicam que a TB é uma opção eficaz no tratamento do líquen simples crônico, uma vez que o prurido é marcante nessa patologia.⁵⁸

Como o número de estudos é limitado, ainda há evidência insuficiente para se chegar a uma conclusão sobre a efetividade da TB no tratamento de prurido crônico.

REFERÊNCIAS

- Schlessinger J, Gilbert E, Cohen JL, Kaufman J. New Uses of AbobotulinumtoxinA in Aesthetics. *Aesthet Surg J*. 2017;37(suppl 1):s45-58.
- Monheit GD, Pickett A. AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History. *Aesthet Surg J*. 2017;37(suppl 1):4-11.
- Antonio CR, Antônio JR, Trídico LA. Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(3):268-76.
- Braz AV, Louvain D, Mukamal LV. Combined treatment with botulinum toxin and hyaluronic acid to correct unsightly lateral-chin depression. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):140-2.
- Gugerell A, Kober J, Schmid M, Buchberger E, Kamolz LP, Keck M. Botulinum toxin A: Dose-dependent effect on reepithelialization and angiogenesis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(8):e837.
- Jablonka EM, Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring. *Facial Plast Surg*. 2012;28(5):525-35.
- Gassner HG, Sherris DA. Addition of anesthetic agent enhances the predictability of botulinum toxin injections. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(7):701-4.
- Wilson AM. Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(6):1758-66.
- Flynn TC. Use of intraoperative botulinum toxin in facial reconstruction. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):182-8.
- Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(6):1948-53.
- 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.
- Austin E, Koo E, Jagdeo J. Commentary on The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatol Surg*. 2018;44(2):149-57.
- Wang L, Tai NZ, Fan ZH. Effect of botulinum toxin type A injection on hypertrophic scar in rabbit ear model. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2009;25(4):284-7.
- Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(5):275-7.
- Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, Pavicic T, Ruzicka T, Schaubert J. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):313-8.
- Wu WTL. Microbotox of the lower face and neck: evolution of a personal technique and its clinical effects. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 suppl):92-100.
- Môle B. Accordion wrinkle treatment through the targeted use of botulinum toxin injections. *Aesthetic Plast Surg*. 2014;38(2):419-28.
- Môle B. Griffosse faciale: traitement des rides dynamiques du visage par injections dermiques simultanées de toxine botulique A et d'acide hyaluronique. *Ann Chir Plast Esthet*. 2012;57(3):194-201.
- Cohen PR. Scrotal Rejuvenation. *Cureus*. 2018;10(3):2316.
- Bogari M, Tan A, Xin Y, Chai G, Lin L, Min P, et al. Treatment of Gastrocnemius Muscle Hypertrophy with Botulinum Toxin Injection Followed by Magnetic Resonance Imaging Assessment and 3-Dimensional Evaluation. *Aesthet Surg J*. 2017;37(10):1146-56.
- Seo KK, Lee W. Medytoxin/Neuronox®. In: Carruthers J CA, ed. *Botulinum Toxin*. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2012.10.52-8.
- Wu WT. Facial and lower limb contouring. In: Benedetto A, ed. *Botulinum Toxins in Clinical Aesthetic Practice*. Boca Raton: CRC Press; 2011.p.206-22.
- Friedman O, Koren A, Niv R, Mehrabi JN, Artzi O. The toxic edge-A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Laser Surg Med*. 2019;51(4):325-31.
- Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea Management. *Skin Append Disord*. 2016;2(1-2):26-34.
- Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum Toxin for the Treatment of Refractory Erythema and Flushing of Rosacea. *Dermatology*. 2015;230(4):299-301.

CONCLUSÃO

A TB tem demonstrado ser método simples, seguro, com resultados satisfatórios e está bem estabelecida em todo o mundo para o tratamento de rugas faciais. Pesquisas em andamento estão identificando o uso da TB para outros fins, tanto no campo estético quanto no terapêutico. Este trabalho objetivou uma revisão bibliográfica sobre essas aplicações, possivelmente úteis na prática do médico dermatologista.

No âmbito estético, a TB demonstrou benefício no tratamento de cicatrizes hipertróficas, rejuvenescimento escrotal, definição do músculo gastrocnêmio e, em microdoses, na região da face e do pescoço. No entanto, para o tratamento e prevenção de queloides, novos estudos ainda são necessários.

Já no tratamento de patologias dermatológicas, a revisão demonstrou que a TB pode ser útil para neuralgia pós-herpética e outras síndromes algicas, para hiperidrose craniofacial, rosácea e na doença de Hailey-Hailey.

Além disso, novos trabalhos mostram que seu uso poderia ser estendido para outras doenças como prurido crônico recalcitrante, fenômeno de Raynaud, neuralgia parastésica, psoríase invertida e doença de Fox Fordyce. No entanto, ensaios clínicos são necessários antes que esses tratamentos se tornem uma realidade clínica.●

26. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.014. [Epub ahead of print]
27. Dayan SH, Ashourian N, Cho K.A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of IncobotulinumtoxinA Injections in the Treatment of Rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(6):549-54.
28. Shah AR. Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(9):847-50.
29. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and Efficacy of Intradermal Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Oily Skin. *Dermatol Surg*. 2013;39(3pt1):443-8.
30. Min P, Xi W, Grassetti L, Trislina PA, Torresetti M, Feng S, et al. Sebum 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.
31. Karlqvist M, Rosell K, Rystedt A, Hymnelius K, Swartling C. Botulinum toxin B in the treatment of craniofacial hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;28(10):1313-17.
32. Eustace K, Wilson NJ. Postmenopausal craniofacial hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;43(2):180-2.
33. González-Ramos J, Alonso-Pacheco ML, Goiburú-Chenú B, Mayor-Ibarguren A, Herranz-Pinto P. Successful treatment of refractory pruritic Fox-Fordyce disease with botulinum toxin type A. *Br J Dermatol*. 2015;174(2):458-9.
34. Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, Perry BM, Lear W, Elston DM. Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):551-8.
35. Kothapalli A, Caccetta T. Botulinum toxin type A for the first-line treatment of Hailey-Hailey disease. *Austral J Dermatol*. 2018;60(1):73-4.
36. Rezende BG, Corsetti GT, Manzoni AP, Weber MB, Bonamigo RR. Hailey-Hailey disease treatment with Botulinum toxin type A. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):717-22.
37. Zanchi M, Favot F, Bizzarini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):431-6.
38. Bagherani N, Smoller BR. The efficacy of botulinum neurotoxin A in the treatment of plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2018;31(2):e12587.
39. Gilbert E, Ward NL. Efficacy of botulinum neurotoxin type A for treating recalcitrant plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1407-8.
40. Wallengren J, Bartosik J. Botulinum toxin type A for neuropathic itch. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):424-6.
41. Weinfeld PK. Successful treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol*. 2007;143(8):980-2.
42. Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Allegue F, Caeiro JL, Fabeiro JM, Zulaica A. Notalgia paresthetica: treatment using intradermal botulinum toxin A. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):74-7.
43. Maari C, Marchessault P, Bissonnette R. Treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin A: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1139-41.
44. Emad MR, Emad M, Taheri P. The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin in patients with post-herpetic neuralgia. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13(5):323-7.
45. Shrestha M, Chen A. Modalities in managing postherpetic neuralgia. *Korean J Pain*. 2018;31(4):235-43.
46. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2010;11(12):1827-33.
47. Ding XD, Zhong J, Liu YP, Chen HX. Botulinum as a Toxin for Treating Post-herpetic Neuralgia. *Iran J Public Health*. 2017 May;46(5):608-611.
48. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes - an evidence based review. *Toxicon*. 2018;147:120-8.
49. Fischhoff D, Spivakovsky S. Botulinum toxin for facial neuralgia. *Evid Based Dent*. 2018;19(2):57-8.
50. 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.
51. Dhaliwal K, Griffin M, Denton CP, Butler PEM. The novel of botulinum toxin A for the treatment of Raynaud's phenomenon in toes. *BMJ Case Reports*. 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-219348. [Epub ahead of print]
52. Zhou Y, Liu Y, Hao Y, et al. The mechanism of botulinum A on Raynaud syndrome. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1905-15.
53. Motegi SI, Sekiguchi A, Saito S, Ishibuchi H, Kishi C, Yasuda M, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary. *J Dermatol*. 2018;45(3):349-52.
54. Garrido-Ríos AA, González-Olivares M, Navarro-Vidal B, Martínez-Morán C, Borbujo J. Ischaemic ulcers on the toes secondary to Raynaud phenomenon in a patient with systemic sclerosis successfully treated with botulinum toxin. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(4):503-5.
55. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G, et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1661-9.
56. Boozalis E, Sheu M, Selph J, Kwatra SG. Botulinum toxin type A for the treatment of localized recalcitrant chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):192-4.
57. Han SB, Kim H, Cho SH, Chung JH, Kim HS. Protective effect of Botulinum Toxin type A against atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga Mice. *Dermatol Surg*. 2017;43 (Suppl 12):S312-21.
58. Heckmann M, Heyer G, Brunner B, Plewig G. Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: An open pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):617-9

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Renata Cristina Vasconcellos |  ORCID 0000-0002-5894-4528

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Patrícia Sotero |  ORCID 0000-0002-8313-7840

Elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Renan Lage |  ORCID 0000-0001-7249-3658

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

Associação entre *Staphylococcus epidermidis* e o nível de ácido palmítico em pacientes com acne vulgar

The association between Staphylococcus epidermidis and palmitic acid level in patients with acne vulgaris

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121382>

RESUMO

Introdução: A acne vulgar é um distúrbio inflamatório da glândula pilosebácea. O ácido palmítico é um dos principais tipos de ácidos graxos livres e pode desempenhar um papel na patogênese da acne. Além disso, estudos recentes sugeriram que o *Staphylococcus epidermidis* pode estar envolvido na acne.

Objetivo: Explorar a associação entre a *Staphylococcus epidermidis* e o ácido palmítico na acne vulgar.

Métodos: 43 estudantes do ensino médio de uma área urbana do sul de Sulawesi, na Indonésia, foram incluídos. O nível de ácido palmítico foi medido utilizando cromatografia gasosa e os comedões foram cultivados para detectar o perfil do microbioma. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para analisar a diferença do nível palmítico médio entre os grupos com diferentes graus de gravidade da acne vulgar.

Resultados: 14 pacientes (32,6%) apresentavam acne vulgar leve, enquanto 14 e 15 pacientes apresentavam acne vulgar moderada e grave, respectivamente. O grupo grave e moderado apresentou nível de ácido palmítico significativamente maior em comparação ao grupo leve. A análise de subgrupo de pacientes com acne vulgar moderada e grave, positiva para *S. epidermidis*, mostrou um nível significativamente maior de ácido palmítico comparado ao grupo leve.

Conclusões: Esses resultados sugerem que *S. epidermidis* pode estar associado ao nível de ácido palmítico e pode contribuir na patogênese da acne.

Palavras-Chave: Acne vulgar; *Staphylococcus epidermidis*; Ácido palmítico

ABSTRACT

Introduction: *Acne vulgaris* is an inflammatory disorder of the pilosebaceous gland. Palmitic acid is one of the major types of free fatty acid and may play a role in acne pathogenesis. In addition, recent studies suggested that *Staphylococcus epidermidis* might be involved in acne.

Objective: To explore the association between *Staphylococcus epidermidis* and palmitic acid in acne vulgaris.

Methods: Forty-three high school students at an urban area in South Sulawesi, Indonesia, were included. The palmitic acid level was measured using gas chromatography and comedone was cultured to detect the microbiota profile. Mann-Whitney test was used to analyze the median palmitic level difference between groups with different acne vulgaris severity.

Results: Fourteen patients (32.6%) had mild acne vulgaris, while 14 and 15 patients had moderate and severe acne vulgaris, respectively. The severe and moderate group showed significantly higher palmitic acid level compared with the mild group. Subgroup analysis of patients with moderate and severe acne vulgaris positive for *S. epidermidis* showed a significantly higher palmitic acid level compared with the mild group.

Conclusions: This result suggests that *S. epidermidis* may be associated with the palmitic acid level and may contribute to acne pathogenesis.

Keywords: *Acne vulgaris*; *Staphylococcus epidermidis*; Palmitic acid

Artigo Original

Autores:

Farida Tabri¹

¹ Divisão de Cosmética, Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Hasanuddin University – Makassar, Indonésia.

Correspondência:

Farida Tabri

Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Hasanuddin University.

Jl. Perintis Kemerdekaan KM. 11 Tamalanrea, Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

Email: farida.tabri.dv@gmail.com

Data de recebimento: 04/04/2019

Data de aprovação: 13/06/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia, Faculdade de Medicina, Hasanuddin University, Makassar, Indonésia.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A acne vulgar é uma doença inflamatória crônica das glândulas pilosebáceas em que as lesões podem ser não inflamatórias (comedões abertos e fechados) ou inflamatórias (pápulas e pústulas).^{1,2} A acne vulgar ocorre principalmente na adolescência até a idade adulta jovem e pode causar hiperpigmentação e cicatrização pós-inflamatória. Um estudo realizado por Bhate *et al.* apontou que a acne pode ser encontrada em cerca de 20% dos adultos jovens.³ Além disso, a acne tem uma alta persistência e 43% das pessoas com mais de 30 anos ainda a apresentam. A acne também apresenta uma forte predisposição genética, sendo que em cerca de 80% dos casos pode ser herdada por parentes próximos.^{3,4}

A pele humana abriga um grupo diversificado de microrganismos nos quais *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* constituem 60% de todas as espécies bacterianas.⁵ No entanto, existem apenas estudos limitados examinando toda a população do microbioma em pacientes com acne e seu papel na fisiopatologia da doença. Apesar da visão amplamente aceita sobre o papel da *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) no desencadeamento da acne, estudos recentes sugerem que a *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) também pode estar envolvido em sua patogênese. Pathak *et al.*⁶ demonstraram que a carga microbiana de *S. epidermidis* aumenta nas lesões de acne em comparação com o controle. Esse resultado está de acordo com um estudo recente que encontrou taxas mais elevadas de *S. epidermidis* em comparação com *P. acnes*.⁷ A microbioma de *S. epidermidis* aumenta as lesões de acne em comparação com o controle. Esse princípio está de acordo com um estudo recente no qual *S. epidermidis* é encontrado de forma mais abundante em comparação com *P. acnes*, sugerindo o possível papel de *S. epidermidis* na patogênese da acne.

Além do microbioma, também se demonstrou que os ácidos graxos livres (AGL) estão envolvidos no desenvolvimento da acne, já que o aumento do nível do AGL levará ao afluxo de neutrófilos por meio do processo de quimiotaxia.⁸ Uma dieta rica em gordura demonstrou poder induzir ou agravar as lesões de acne vulgar.⁹ De todos os tipos de AGL, o ácido palmítico e seus derivados têm se demonstrado o tipo mais abundante.¹⁰⁻¹² O ácido palmítico pode estimular a liberação de várias citocinas pró-inflamatórias e contribuir para a hiperqueratinização do ducto pilosebáceo e para a inflamação da acne.¹³

Até onde sabemos, nenhum estudo observou a associação entre *S. epidermidis* e ácido palmítico e sua relação com a acne vulgar. O objetivo deste estudo é investigar o perfil do microbioma, especialmente do *S. epidermidis*, em pacientes com acne vulgar e avaliar sua associação com o nível de ácido palmítico na indução de lesões de acne vulgar.

MÉTODOS

Este estudo transversal foi realizado no ensino médio em Makassar, no sul de Sulawesi, na Indonésia, de julho a agosto de 2017. Os participantes receberam explicações sobre o estudo e aqueles que concordaram em participar foram convidados a assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (Número Ref.: 145/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2017 do Comitê de Ética da Universidade Hasanuddin). Indivíduos que não toma-

ram retinoides, antibióticos, anti-inflamatórios e não utilizaram outros produtos antimicrobianos, como sabonete e xampu antifúngicos, no último mês foram avaliados quanto à gravidade da acne de acordo com o critério Lehman e classificados como apresentando acne vulgar leve, moderada ou grave.¹⁴ Também receberam questionários para registrar a história familiar de acne e os hábitos alimentares.

O sebo foi extraído da testa, região nasolabial, bochecha e queixo com um papel absorvente usando acetona e éter dietílico com uma proporção de 1:1 e depois metilado com solução de hidróxido de feniltrimetilamina 0,2M em metanol. A cromatografia gasosa foi usada para examinar o produto. A referência padrão usada foi Supelco® 37 componente FAME Mix. A concentração padrão utilizada para o ácido palmítico foi de 601 ppm injetada no cromatógrafo a gás. A análise foi feita em um amostrador automático Ultra Shimadzu GC-MS QP 2010 com um injetor *splitless*. As separações foram realizadas usando a coluna capilar SH-Rxi-5Sil MS (30m x 0,25mm). O hélio foi usado como gás de transporte a taxas de fluxo de 1,99ml/min e uma razão de menos de 1:10. A temperatura do injetor foi de 250 °C. A temperatura do forno foi programada a 140 °C para uma espera de 10 minutos e aumentada para 250 °C com um fluxo de 7 °C/min, que foi mantido por 10 minutos, resultando em um tempo total de análise de 35,71 minutos. Obtiveram-se os espectros de MS na faixa de 40-500m/z, fonte iônica e temperatura da interface de 210 °C e 255 °C, respectivamente, e tempo de corte do solvente de três minutos.

A amostra de lesões comedonais foi retirada usando um extrator de comedões estéril e cultivada em ágar sangue, que foi incubado a 37 °C durante 48-72 horas. As colônias crescentes foram observadas ao microscópio com coloração de Gram. Cada colônia foi transformada em suspensão equivalente a McFarland 0.5. Foram recolhidos 145µl e 280µl das suspensões Gram-positiva e Gram-negativa, respectivamente, e adicionados a tubos de reação contendo 3ml de solução salina. A suspensão Gram-positiva foi colocada em cartões GPCard e AST GP 67 e a suspensão Gram-negativa foi colocada em cartões GNcard dan ASTN 100 antes da análise final usando o Vitek®.

A análise dos dados foi realizada pelo programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 18.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, EUA). O teste de Mann-Whitney foi utilizado para analisar a diferença do nível palmítico médio entre os grupos com diferentes graus de gravidade da acne vulgar. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Os dados demográficos da tabela 1¹⁵ mostram que dos 43 participantes, a maioria (33 pacientes, 76,7%) era do sexo masculino e adolescente ($15,77 \pm 0,84$ anos). Desses, 25 possuíam história familiar de acne vulgar (58,1%). Quanto à duração da doença, 34,8% dos participantes (15 pacientes) apresentavam acne há dois anos e 10 sujeitos (23,3%) apresentavam há um e três anos, respectivamente. A maioria dos pacientes (31 pacientes, 72,1%) consumiu alimentos gordurosos. A população apresentou

distribuição quase uniforme de gravidade da acne, em que 14 pacientes foram diagnosticados como tendo acne leve, 14 pacientes como tendo acne moderada e 15 pacientes como tendo acne grave.

A figura 1¹⁵ mostra que a concentração de ácido palmítico na acne grave (mediana = 30.400 ppm) foi significativamente maior do que na acne leve (30.400 ppm versus 12.746 ppm). Também observou-se que o nível de ácido palmítico na acne moderada foi significativamente maior do que na acne leve ($p < 0,05$). No entanto, nenhuma diferença no nível de ácido palmítico foi encontrada entre pacientes com acne moderada e grave.

A tabela 2 mostra a frequência do microrganismo encontrado nos participantes. Foi demonstrado que o *S. epidermidis* foi o microrganismo mais frequentemente cultivado (32 indivíduos, 74,41%), enquanto os microrganismos não *S. epidermidis* foram isolados em 11 casos (25,59%). Os microrganismos isolados não *S. epidermidis* foram *Staphylococcus hominis* (quatro casos), *Staphylococcus warneri* (dois casos), *Staphylococcus xylosus* (um caso), *Staphylococcus aureus* (um caso), *Staphylococcus haemolyticus* (um caso), *Staphylococcus capitis* (um caso), *Lactobacillus plantarum* (um caso).

Os dados da figura 2¹⁵ mostram que não houve associação entre *S. epidermidis* e o nível de ácido palmítico. No entanto, os dados da figura 3, sobre a análise de subgrupo de pacientes com cultura positiva de *S. Epidermidis*, demonstraram que o nível de ácido palmítico em indivíduos com acne vulgar moderada foi significativamente maior em comparação com a acne vulgar leve ($p = 0,006$). Além disso, também observou-se que os indivíduos

TABELA 1: Características básicas da população

Categoria	Frequência (n)	Porcentagem
Gênero		
Homens	33	76,7
Mulheres	10	23,3
Idade (média, DP)	15,77 ± 0,84 anos	
Histórico familiar		
Presente	25	58,1
Inexistente	18	41,9
Alimentação		
Leite	7	16,3
Chocolate	3	7,0
Alimentos gordurosos	31	72,1
Alimentos ricos em açúcar	2	4,7
Grau de Gravidade da Acne		
Leve	14	32,6
Médio	14	32,6
Grave	15	34,9
Nível de AGLs (ppm) (mediana, IIQ (Intervalo Interquartil))	24,358 (12,946-39,838)	
PCR para <i>P. acnes</i>		
Positivo (+)	5	11,6
Negativo (-)	38	88,4

Fonte: Tabri F, et al. 2018¹⁵

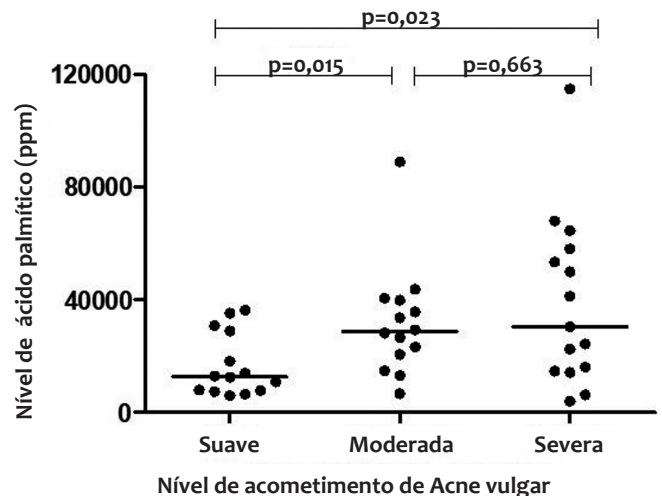


FIGURA 1: Comparação dos níveis de ácido palmítico entre diferentes grupos de acne vulgar

Fonte: Tabri F, et al. 2018¹⁵

TABELA 2: Frequência de microrganismos encontrados nos participantes

Etiologia	Frequência (n)	Percentual (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	32	74,41
<i>Non-Staphylococcus epidermidis</i>	11	25,59%
<i>Staphylococcus hominis</i>	4	
<i>Staphylococcus warneri</i>	2	
<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1	
Total	43	100

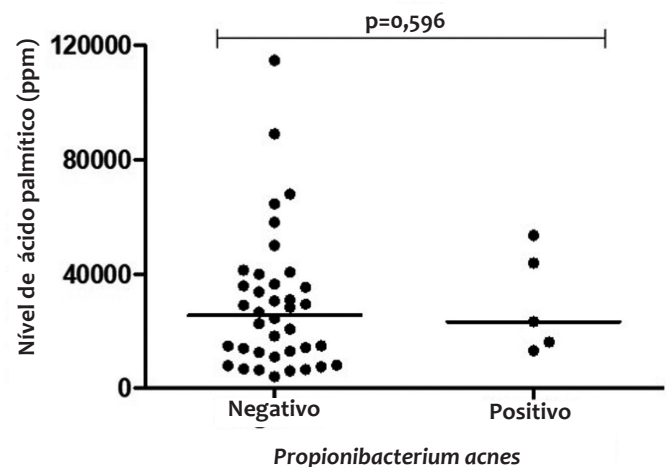


FIGURA 2: Associação entre os níveis de ácido palmítico e *P. acnes*, identificados por PCR

Fonte: Tabri F, et al. 2018¹⁵

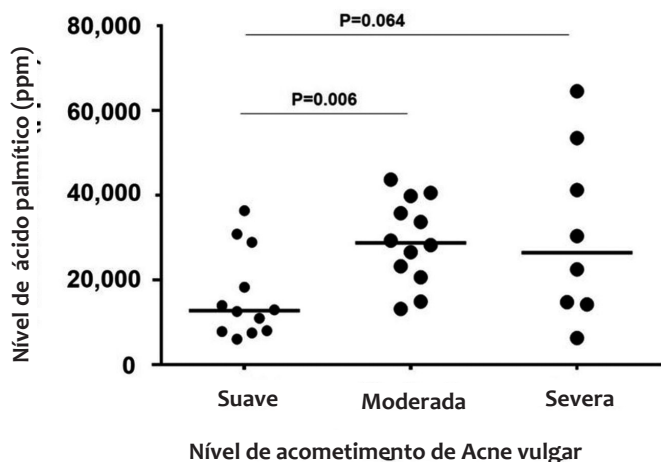


FIGURA 3: Análise da associação entre acne vulgar e ácido palmítico nos subgrupos

com acne vulgar grave apresentaram maior nível de ácido palmítico em comparação com aqueles com acne leve, com nível de significância limítrofe ($p=0,064$).

DISCUSSÃO

Os dados do nosso estudo demonstraram que quanto maior o nível de ácido palmítico, maior o grau de gravidade da acne. Os níveis de ácido palmítico na pele facial de pacientes com acne vulgar grave e moderada foram significativamente maiores do que naqueles com acne vulgar leve. Vários estudos têm sugerido o papel do ácido palmítico na indução de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a inflamação e hiperqueratinização do ducto pilosebáceo.^{13,15} O ácido palmítico mostrou inibir o peróxido de hidrogênio, o que faz com que os mediadores pró-inflamatórios passem mais facilmente para a derme e agravem a inflamação.¹⁶

Os dados da tabela 2 apontaram que a *Staphylococcus epidermidis* foi o microrganismo mais comumente encontrado nos indivíduos estudados. Curiosamente, não se obteve *P. acnes* através de cultura, apesar da visão clássica de que *P. acnes* induz a acne. Resultado semelhante foi encontrado por Dreno *et al.*⁷, em que a *S. epidermidis* foi a bactéria mais abundantemente encontrada em pacientes com acne vulgar. Os autores também descobriram que o *P. acnes* constitui apenas menos de 2% de toda a população. Em contraste, outros estudos mostraram que, na população normal, o *P. acnes* pode representar até 30% de todo o microbioma facial.^{17,18} Uma possível explicação para esse achado é que o *S. epidermidis* aeróbico e anaeróbico facultativo é o mediador do processo de fermentação que inibe o crescimento do *P. acnes* anaeróbico.¹⁹

Embora os dados da figura 2¹⁵ mostrem que o *S. epidermidis* não estava associado ao nível de ácido palmítico, a análise de subgrupo de pacientes com cultura positiva de *S. epidermidis* demonstrou que o nível de ácido palmítico em pacientes com acne vulgar moderada é significativamente maior em comparação àqueles com doença leve ($p=0,006$). Também observou-se que os indivíduos com acne grave apresentavam maior nível de ácido

palmítico em comparação com aqueles com acne leve, com nível de significância limítrofe ($p=0,064$). Estudos vem sugerindo o possível papel do ácido palmítico na indução da acne vulgar, através da ativação do complexo 1 da proteína alvo mecanístico da rapamicina (mTORC1), desencadeando a ativação do receptor toll-like 2 (TLR2) e a hiperqueratinização do ducto pilosebáceo.^{13,20,21} Além disso, a expressão de NLRP3 e a produção de IL-1 β mediada por inflamassomas também são supra-reguladas, o que perpetua ainda mais o processo de inflamação.²² Em conjunto, esse resultado sugere que o *S. epidermidis* pode estar associado ao nível de ácido palmítico e, portanto, pode estar envolvido na patogênese da acne vulgar. Mais estudos biomoleculares são necessários para confirmar essa hipótese.

Literatura recente vem demonstrando que o *S. epidermidis* pode estar envolvido na patogênese da acne vulgar.²³ O estudo de Bialtecka *et al.* apontou que o *S. epidermidis* induz inflamação na forma de produção de óxido nítrico dentro do tecido infectado. Também induzem a ativação de macrófagos, como demonstrado pelo aumento da produção de TNF- α e IL-12 após a incubação com *S. epidermidis*.²⁴ Esse tópico permanece controverso, no entanto, já que a *Staphylococcus* demonstrou ativar TLR2 e induzir miR-143 nos queratinócitos que visam 3'UTR de TLR2 e diminuem a estabilidade da proteína TLR2 mRNA e TLR2; resultando na inibição de citocinas pró-inflamatórias de *P. acnes*.^{25,26} Além disso, um estudo sugeriu que a composição de ácidos graxos não se associa à presença de acne, embora possa diferir de acordo com a quantidade de triglicérides.²⁷ Ainda, *S. epidermidis* é capaz de formar um biofilme, secretando a adesina exopolissacarídica intercelular que suporta uma condição anaeróbica para que a *P. acne* se desenvolva.^{28,29} Com os dados acima mencionados, o fato se o microbioma da pele fornece um efeito protetor ou patogênico permanece discutível.³⁰

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a explorar a associação entre *S. epidermidis* e o nível de ácido palmítico e seu efeito na acne vulgar. Este é um estudo inicial realizado para avaliar a prevalência de acne vulgar na população adolescente de uma área urbana e sua associação com níveis de ácido palmítico em pacientes com acne vulgar. No entanto, como um estudo preliminar, o tamanho da amostra é limitado e, portanto, algumas análises de subgrupo devem ser conduzidas. Este estudo também avaliou apenas um tipo de ácido graxo livre. Acredita-se que o esqualeno e seu peróxido, por exemplo, contribuem para induzir a inflamação e a formação de comedões.³¹ Futuros estudos de maior escala examinando mais de um tipo de ácido graxo livre devem ser conduzidos. No entanto, este estudo forneceu dados importantes e, assim, construiu uma base para estudos futuros neste campo.

O resultado deste estudo mostra que *S. epidermidis* é o microrganismo mais comumente cultivado pelos participantes. Além disso, *S. epidermidis* pode estar associado a níveis mais elevados de ácido palmítico, o que pode contribuir para o desenvolvimento da acne vulgar. Mais estudos sobre o mecanismo subjacente de *S. epidermidis* na indução do nível de ácido palmítico e acne vulgar precisam ser conduzidos para confirmar essa hipótese. ●

AGRADECIMENTOS

O autor deseja agradecer a todos os participantes deste estudo por sua disposição e contribuição. Gostaríamos também

de agradecer a Ardo Sabir, DMD, PhD, por sua revisão crítica e gentil assistência na publicação deste estudo.

REFERÊNCIAS

- Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, Clark SM, Cove JH. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):22-31.
- Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):316-23.
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85.
- Szabo K, Kemeny L. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol*. 2011;72(9):766-73.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244-53.
- Pathak R, Kasama N, Kumar R, Gautman H. Staphylococcus epidermidis in human skin microbiome associated with acne: a cause of disease or defence? *Res J Biotechnol*. 2013;8(12):78-82.
- Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seite S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol*. 2017;26(9):798-803.
- Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):1008-13.
- Burris J, Rietkerk W, Woolf K. Relationships of Self-Reported Dietary Factors and Perceived Acne Severity in a Cohort of New York Young Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(3):384-92.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5th ed. New York: W H Freeman; 2002.
- Smith RN, Braue A, Varigos GA, Mann NJ. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides. *J Dermatol Sci*. 2008;50(1):41-52.
- Desbois AP, Smith VJ. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010;85(6):1629-42.
- Zhou BR, Zhang JA, Zhang Q, Permatasari F, Xu Y, Wu D, et al. Palmitic Acid Induces Production of Proinflammatory Cytokines Interleukin-6, Interleukin-1, and Tumor Necrosis Factor- via a NF-B-Dependent Mechanism in HaCaT Keratinocytes. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:530429.
- Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):231-40.
- Tabri F, Anwar AI, Massi N, Patellongi IJ, Anwar R. Profile of free fatty acid in patients with acne vulgaris. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018; 10(2):108-12.
- Akamatsu H, Niwa Y, Matsunaga K. Effect of palmitic acid on neutrophil functions in vitro. *Int J Dermatol*. 2001;40(10):640-3.
- Grice EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(2):98-103.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009;324(5931):1190-2.
- Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: Implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014;98(1):411-24.
- Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):29-40.
- Huang S, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, Ono-Moore KD, Schneider DA, Newman JW, et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*. 2012;53(9):2002-13.
- Snodgrass RG, Huang S, Choi I-W, Rutledge JC, Hwang DH. Inflammation-Mediated Secretion of IL-1 in Human Monocytes through TLR2 Activation; Modulation by Dietary Fatty Acids. *J Immunol*. 2013;191(8):4337-47.
- Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K. The Bacteriology of Acne Vulgaris and Antimicrobial Susceptibility of Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis Isolated from Acne Lesions. *J Dermatol*. 2000;27(5):318-23.
- Bialecka A, Mak M, Bideron R, Bobek M, Kasproicz A, Marcinkiewicz J. Different pro-inflammatory and immunogenic potentials of Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis: implication for chronic inflammatory acne. *Arch Immunol Ther Exp*. 2005;53(2):79-85.
- Xia X, Li Z, Liu K, Wu Y, Jiang D, Lai Y. Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits Propionibacterium acnes-Mediated Inflammatory Response in Skin. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):621-30.
- Christensen GJM, Scholz CFP, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, et al. Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis. *BMC Genomics*. 2016;17:152.
- Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Matsusue M, Mashima Y, Miyawaki M, et al. Fatty acid compositions of triglycerides and free fatty acids in sebum depend on amount of triglycerides, and do not differ in presence or absence of acne vulgaris. *J Dermatol*. 2014;41(12):1069-76.
- Vuong C, Voyich JM, Fischer ER, Braughton KR, Whitney AR, DeLeo FR, et al. Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects Staphylococcus epidermidis against major components of the human innate immune system. *Cell Microbiol*. 2004;6(3):269-75.
- Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of Staphylococcus epidermidis. *Future Microbiol*. 2010;5(6):917-33.
- Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol*. 2008;158(3):442-55.
- Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Farida Tabri |  ORCID 0000-0003-4913-0909

Concepção e planejamento do estudo, aquisição de dados (laboratoriais ou clínicos), análise e/ou interpretação dos dados, elaboração e/ou revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

Avaliação de resistência à insulina e fatores de risco para doenças cardiovasculares em pacientes com vitiligo

Evaluation of insulin resistance and risk factors for cardiovascular diseases in patients with vitiligo

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121331>

RESUMO

Introdução: A relação entre doença cardiovascular, resistência à insulina e vitiligo tem sido avaliada em estudos. No entanto, ainda não há consenso sobre o assunto.

Objetivos: Avaliar a relação entre resistência à insulina e vitiligo, além da prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular em adultos com vitiligo quando comparados ao grupo controle.

Métodos: Estudo transversal com grupo controle. Foi utilizada uma amostra de conveniência de pacientes consecutivos com 14 anos ou mais. Pacientes e controles foram investigados com exames laboratoriais e medidas antropométricas. Foram calculados os índices LAP, HOMA-IR, e HOMA β .

Resultados: Foram incluídos 130 pacientes, 73 com diagnóstico de vitiligo e 57 controles. Não houve diferença significativa entre os grupos quando avaliadas as medidas do LAP, HOMA-IR, e HOMA β . Dentre os fatores de risco para doença cardiovascular, a pressão arterial sistólica foi significativamente maior nos pacientes com vitiligo.

Conclusões: Não foi observada maior prevalência de resistência à insulina entre pacientes com vitiligo. Quanto aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, apenas a pressão arterial sistólica foi maior nos pacientes com vitiligo. Novos estudos são necessários para elucidar a prevalência de resistência à insulina e fatores de risco cardiovascular em pacientes com vitiligo.

Palavras-Chave: Vitiligo; Doenças metabólicas; Doenças da pele, Metabolismo; Resistência à insulina

ABSTRACT

Introduction: The relationship between cardiovascular disease, insulin resistance and vitiligo has been evaluated in studies. However, there is still no consensus on the subject.

Objectives: To evaluate the relationship between insulin resistance and vitiligo, in addition to the prevalence of risk factors for cardiovascular disease, in adults with vitiligo when compared to the control group.

Methods: Cross-sectional study with a control group. A convenience sample of consecutive patients aged 14 years and over was used. Patients and controls were assessed with laboratory tests and anthropometric measurements. The LAP, HOMA-IR, and HOMA β indices were calculated.

Results: We included 130 patients, 73 with a diagnosis of vitiligo and 57 controls. There were no significant differences between groups when LAP, HOMA-IR, and HOMA β were evaluated. Among the risk factors for cardiovascular disease, systolic blood pressure was significantly higher in patients with vitiligo.

Conclusions: There was no higher prevalence of insulin resistance among patients with vitiligo. Regarding the risk factors for cardiovascular diseases, only systolic blood pressure was higher in patients with vitiligo. Further studies are needed to elucidate the prevalence of insulin resistance and cardiovascular risk factors in patients with vitiligo.

Keywords: Vitiligo; Skin diseases, Metabolism; Metabolic diseases; Insulin resistance

Artigo Original

Autores:

Carla Corrêa Martins¹
Juliana Catucci Boza¹
Natalia Piccinini Giongo¹
Roberta Horn¹
Amanda Rodrigues Fabbrin¹
Priscilla Granja Machado¹
Tania Ferreira Cestari¹

¹ Departamento de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Carla Corrêa Martins
Rua Ramiro Barcelos, 2.350
Santa Cecília
90035-007, Porto Alegre, RS
Brasil
E-mail: carlacmrts@gmail.com

Data de recebimento: 25/02/2019

Data de aprovação: 06/04/2019

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma doença adquirida, multifatorial, que se caracteriza pelo surgimento de máculas e manchas acromicas na pele e em mucosas devido ao desaparecimento dos melanócitos nas áreas acometidas.¹ Segundo dados de estudos regionais em todo o mundo, a prevalência pode variar de 0,06% a 2,28% em adultos e entre 0 e 2,1% em crianças.² Estudos mostram uma prevalência aumentada de doenças autoimunes em pacientes com vitiligo, como tireoidite de Hashimoto, diabetes *mellitus* tipo 1, doença de Addison, alopecia areata, anemia perniciosa, entre outras.^{3,4} Além destas associações, tem sido estudada a relação entre doença cardiovascular, resistência à insulina (RI) e vitiligo. Alguns estudos sugerem uma maior prevalência de diabetes tipo 2 em pacientes com vitiligo⁵; o único estudo que relacionou a doença com RI, comparando os pacientes com controles, encontrou uma maior prevalência de RI entre os pacientes com vitiligo.⁶ No entanto, outro estudo que avaliou critérios diagnósticos de síndrome metabólica encontrou um melhor perfil metabólico em pacientes com vitiligo. Portanto, até o momento não há um consenso sobre o assunto.⁷

A disfunção das células β e a RI são anormalidades metabólicas inter-relacionadas na etiologia do diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2). A RI caracteriza-se por falhas das células-alvo em responder aos níveis normais de insulina circulantes, resultando em hiperinsulinemia compensatória na tentativa de se obter uma resposta fisiológica adequada. Em virtude da associação entre RI e disfunção endotelial, passo inicial para o processo de aterosclerose, tem-se considerado a doença como fator preditor independente de doença cardiovascular.⁸ O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é o padrão-ouro para avaliação da RI, porém de difícil realização. Os métodos de avaliação *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR) e *Homeostasis Model Assessment β -Cell Function* (HOMA β), que mede a capacidade funcional das células β -pancreáticas, foram validados para diagnóstico de RI diante do padrão-ouro, dando sustentação ao seu uso em estudos epidemiológicos.^{8,9}

O LAP (produto de acumulação lipídica) é um índice de acúmulo central de lipídios com base em uma combinação de circunferência da cintura (CC) e triglicerídeos (TG). Foi criado para descrever o quanto um indivíduo alterou a rota de crescimento de cintura abdominal e níveis séricos de triglicerídeos no *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). A fórmula de cálculo inclui os valores mínimos de CC utilizados para definir pontos específicos de acordo com o sexo do paciente (65 e 58cm para homens e mulheres, respectivamente). A literatura atual sugere uma forte associação entre o produto de acumulação lipídica (LAP) e síndrome metabólica.^{10,11,12}

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre RI e vitiligo por meio dos métodos HOMA-IR, HOMA β e LAP, além de avaliação de fatores de risco cardiovasculares em adultos com vitiligo quando comparados ao grupo controle.

MÉTODOS

O cálculo de tamanho de amostra foi realizado com o objetivo de encontrar diferença quatro vezes maior na variável

HOMA-IR do que a encontrada no estudo de Karadag *et al*,⁶ a qual foi de 0,3, com desvio-padrão de 2,6 nos casos e 1,2 nos controles. Considerando-se poder de 80%, nível de significância de 5%, chegou-se ao tamanho de amostra total de 110 sujeitos, sendo 55 em cada grupo. Foi utilizado o programa WinPepi, versão 11.43.

Realizou-se um estudo transversal com grupo controle. Foi utilizada uma amostra de conveniência de casos e controles consecutivos com 14 anos ou mais dentre os pacientes do Ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram excluídos pacientes com psoríase, diabéticos e em uso de drogas imunossupressoras. Pacientes e controles foram investigados com exames laboratoriais, incluindo insulina, peptídeo C, glicemia de jejum (GJ), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade colesterol (HDL), lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL) e triglicerídeos (TG). Foram realizados anamnese e exame físico, com medição de circunferência de cintura, quadril (CQ), peso, altura e pressão arterial (PA). A partir desses dados, foram calculados o índice de HOMA-IR, HOMA β , LAP e relação cintura-quadril (CC/CQ).

O índice HOMA β foi calculado pela fórmula $(GJ(\text{mg/dL})) \times (\text{insulina } (\mu\text{UI/mL}))/22,5$, e o HOMA-IR pela fórmula $(20 \times \text{insulina } (\mu\text{UI/mL}))/(\text{GJ } (\text{mg/dL}) - 3,5)$.¹³ O índice LAP foi calculado pela seguinte fórmula: $(\text{CC}(\text{cm}) - 65) \times (\text{TG concentração } (\text{mmol/l}))$ para os homens, e $(\text{CC}(\text{cm}) - 58) \times (\text{concentração de TG } (\text{mmol/l}))$ para mulheres.¹²

A análise estatística foi realizada no programa SPSS 18.0. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram comparadas entre os grupos pelo teste t de Student e descritas com média \pm desvio-padrão. Já aquelas com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney e descritas com mediana e intervalo interquartil. A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para ajustar a diferença nos desfechos para potenciais fatores de confusão: idade, IMC, dislipidemia hipertensão, tabagismo, etilismo e uso de anti-hipertensivo. Foi considerado um nível de significância de 5%. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição, e os pacientes assinaram um termo de consentimento informado.

RESULTADOS

Foram incluídos 130 pacientes, 73 com diagnóstico de vitiligo e 57 controles; 65% dos pacientes eram do sexo feminino no grupo vitiligo e 70% entre os controles. A média de idade no grupo vitiligo foi de 43 anos, e de 49 anos no grupo controle ($p=0,04$). Não houve diferença estatística entre os grupos quando avaliadas as variáveis gênero, IMC, peso, diagnóstico de hipertensão ou uso de anti-hipertensivo, cardiopatia, dislipidemia, etilismo ou tabagismo atual (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre os grupos quando comparadas as medidas de LAP, HOMA-IR, HOMA β , insulina e peptídeo C, mesmo quando as variáveis foram controladas para potenciais fatores de confusão. Os grupos também não foram estatisticamente dife-

rentes quando avaliados relação cintura-quadril, HDL, LDL, relação LDL/HDL e TG. A PA sistólica média foi significativamente superior no grupo vitiligo quando comparada aos controles ($124,57 \pm 18,01$ mmHg *versus* $121,19 \pm 18,5$ mmHg, $p=0,01$). Os níveis de glicemia mostraram-se mais elevados no grupo vitiligo que nos controles ($92,04 \pm 10,01$ mg/dL *versus* $90,73 \pm 9,92$ mg/dL), mas sem significância estatística ($p=0,07$) (Tabela 2).

TABELA 1: Dados demográficos dos pacientes com vitiligo e controles

	Vitiligo (n=73)	Controles (n=57)	p
Sexo feminino, n (%)	48 (65,8%)	40 (70,2%)	0.72
Idade, média \pm DP, anos	43.00 \pm 17.82	79.35 \pm 17.71	0.04
Peso, média \pm DP, quilos	72.61 \pm 17.12	73.19 \pm 14.59	0.84
Índice de Massa Corporal, média \pm DP	27.00 \pm 5.45	27.16 \pm 4.75	0.86
Hipertensão, n (%)	21 (28.8%)	17 (29.8%)	1
Uso de anti-hipertensivo, n (%)	20 (22.3%)	14 (24.6%)	0.95
Dislipidemia, n (%)	9 (12.3%)	6 (10.7%)	0.99
Doença cardíaca, n (%)	2 (2.3%)	5 (9.1%)	0.15
Tabagismo, n (%)	11 (15.1%)	10 (17.9%)	0.32
Alcoolismo, n (%)	6 (8.2%)	7(12.5%)	0.71

DP: desvio-padrão

TABELA 2: Comparação entre as medidas antropométricas e exames laboratoriais entre pacientes com vitiligo e controles

	Vitiligo (n=73) ¹	Controles (n=57) ¹	p*
Relação cintura/quadril	0.85(\pm 0.09)	0.85 (\pm 0.06)	0.99
PA sistólica (mmHg)	124.57(\pm 18.01)	121.19 (\pm 18.50)	0.01
PA diastólica (mmHg)	76.61(\pm 11.14)	74.50 (\pm 8.25)	0.11
Glicemia (mg/dL)	92.04 (\pm 11.01)	90.73 (\pm 9.92)	0.07
Colesterol total (mg/dL)	194.28 (\pm 41.36)	203.07 (\pm 46.68)	0.63
HDL colesterol (mg/dL)	49.58 (\pm 14.15)	49.91 (\pm 12.33)	0.92
LDL colesterol (mg/dL)	122.04 (\pm 32.72)	129.65 (\pm 43.59)	0.51
Razão LDL/HDL	2.61 (\pm 0.88)	2.75(\pm 1.17)	0.56
Triglicérides (mg/dL)	95.0(76.5-130.5)	99.0(76.5-143.0)	0.94
Insulina (μ U/mL)	10.56 (7.55-16.23)	9.71 (7.24-15.70)	0.43
Peptídeo C (ng/mL)	1.46(1.18-2.21)	1.45(1.12-2.13)	0.51
HOMA IR	2.47(1.68-3.71)	2.11(1.64-3.66)	0.27
HOMA beta	156.16(101.16-211.13)	137.7(101.87-237.27)	0.49
LAP	2787(1395-4278)	3038(1675-4648)	0.8

1. Variáveis quantitativas com distribuição simétrica: média \pm desvio-padrão, distribuição assimétrica: mediana e intervalo interquartil.

* Controle para variáveis de IMC, alcoolismo, tabagismo, dislipidemia, hipertensão, idade e uso de anti-hipertensivo.

DISCUSSÃO

Diferentemente dos nossos resultados, o único estudo controlado em adultos com vitiligo que avaliou a RI, publicado por Karadag e colaboradores, encontrou resistência à insulina significativamente maior entre os pacientes com vitiligo. Este estudo avaliou 96 indivíduos, 57 pacientes com vitiligo e 39 indivíduos no grupo controle, todos com idade e índice de massa corporal similares. Em jejum, foram coletados insulina, peptídeo C, glicose, CT, TG, LDL, HDL e medida de PA. A RI foi calculada com o método de avaliação HOMA-IR. Os pacientes com vitiligo tiveram níveis significativamente mais elevados de HOMA-IR, insulina e de peptídeo C.⁶ Em nosso estudo, também foram encontrados níveis de insulina, peptídeo C e HOMA-IR maiores no grupo vitiligo, porém sem significância estatística. Não se sabe, porém, se estas diferenças nos níveis de insulina entre os grupos encontradas nestes estudos têm realmente algum impacto clínico, oferecendo maior risco quanto à progressão para DM2 ou a eventos cardiovasculares. São necessários estudos longitudinais e com maior tamanho de amostra para elucidar esta questão.

Assim como em nosso estudo, a pressão arterial sistólica de pacientes com vitiligo foi maior em comparação aos pacientes do grupo controle no estudo citado anteriormente.⁶

O estudo controlado que abordou prevalência de critérios diagnósticos de síndrome metabólica em pacientes adultos com vitiligo, publicado por Rodríguez-Martín e colaboradores, encontrou um melhor perfil metabólico nos pacientes com vitiligo. Foram incluídos 105 pacientes com vitiligo e 95 no grupo controle e encontrou-se menor prevalência de níveis alterados de triglicérides e circunferência abdominal nos pacientes com vitiligo.⁷ Além disso, encontrou-se menor prevalência de níveis alterados de HDL no grupo vitiligo, diferente do estudo de Karadag que encontrou níveis menores de HDL e maior relação LDL/HDL em pacientes com vitiligo.⁶ Os autores acreditam que este achado possa ter uma base enzimática que resulte na associação negativa entre vitiligo e fatores de risco cardiovasculares.⁷

As hipóteses biológicas usadas para explicar a provável relação entre o vitiligo, a resistência à insulina e os fatores de risco para doenças cardiovasculares baseiam-se na provável disfunção no mecanismo antioxidante dos pacientes com vitiligo.¹⁴ Estudos mostraram uma tendência à baixa atividade dos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, como catalase, glutathione peroxidase e vitamina E, nos pacientes com vitiligo, possivelmente aumentando a toxicidade do H₂O₂ nos tecidos afetados.^{15,16} No entanto, alguns estudos não encontraram diferença nestes marcadores quando comparados pacientes com vitiligo e controles.^{17,18} A produção de melanócitos no tecido adiposo atua como um fator protetor contra o estresse oxidativo neste tecido, o que poderia ocasionar maior estresse oxidativo no tecido adiposo de indivíduos com vitiligo, segundo estudo.¹⁹ Outro estudo encontrou níveis altos de homocisteinemia em pacientes com vitiligo, os quais poderiam estar relacionados a aumento do risco cardiovascular, segundo autores.²⁰ No entanto, questiona-se qual a real influência destes marcadores no estresse oxidativo sistemicamente, já que até o momento os estudos clínicos tiveram

resultados conflitantes. Como limitação do estudo, pode-se citar o delineamento transversal. Até o momento, não há estudos com outro delineamento.

CONCLUSÕES

Nossos resultados não evidenciaram diferença entre os grupos quando avaliada a RI. Dentre os fatores de risco para doenças cardiovasculares, apenas a PA sistólica foi maior no grupo vitiligo. Portanto, não podemos afirmar que os pacientes com vitiligo apresentem pior perfil metabólico ou maior RI quando com-

parados aos controles. São necessários novos estudos para avaliar a relação entre vitiligo, RI e risco cardiovascular a fim de elucidar a importância destes fatores na evolução da doença, o que é de grande relevância para o manejo clínico dos pacientes. ●

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe da Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e a todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Silva de Castro CC. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461-70.
2. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206-12.
3. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84.
4. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;74(2):295-302.
5. Afkhami-Ardekani M, Ghadiri-Anari A, Ebrahimzadeh-Ardakani M, Zaji N. Prevalence of vitiligo among type 2 diabetic patients in an Iranian population. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):956-8.
6. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):541-4.
7. Rodríguez-Martín M, de Paz NM, Mehtani P, Ferrer PC, Eliche MP, Martín BR, et al. Patients with vitiligo present fewer cardiovascular risk factors: results from a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):124-5.
8. Vasques AC, Rosado LE, Cássia G, Alfenas RD, Geloneze B. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(1):32-9.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
10. Taverna MJ, Martínez-Larrad MT, Frechtel GD, Serrano-Ríos M. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):559-67.
11. Motamed N, Razmjou S, Hemmasi G, Maadi M, Zamani F. Lipid accumulation product and metabolic syndrome: a population-based study in northern Iran. *Amol. J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):375-82.
12. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005;5:26.
13. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4426-33.
14. Pietrzak A, Bartosi ska J, Hercogová J, Lotti TM, Chodorowska G. Metabolic syndrome in vitiligo. *Dermatol Ther*. 2012;25(Suppl 1):S41-3.
15. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Kesici D, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo. *J Dermatol*. 2003;30(2):104-8.
16. Koca R, Armutcu F, Altinyazar HC, Gürel A. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(4):406-9.
17. Picardo M, Passi S, Morrone A, Grandinetti M, Di Carlo A, Ippolito F. Antioxidant status in the blood of patients with active vitiligo. *Pigment Cell Res*. 1994;7(2):110-5.
18. Beazley WD, Gaze D, Panske A, Panzig E, Schallreuter KU. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Br J Dermatol*. 1999;141(2):301-3.
19. Page S, Chandhoke V, Baranova A. Melanin and melanogenesis in adipose tissue: possible mechanisms for abating oxidative stress and inflammation. *Obes Rev*. 2011;12(5):21-31.
20. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(1):62-4.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:**Carla Corrêa Martins** |  ORCID 0000-0003-4341-1005

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 intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Juliana Catucci Boza |  ORCID 0000-0002-0573-1617

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 do manuscrito.

Natalia Piccinini Giongo |  ORCID 0000-0001-5139-2719

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Roberta Horn |  ORCID 0000-0002-4965-895X

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Amanda Rodrigues Fabbrin |  ORCID 0000-0001-9629-5218

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados.

Priscilla Granja Machado |  ORCID 0000-0002-8139-7171

Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Tania Ferreira Cestari |  ORCID 0000-0003-3001-0202

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Artigo Original

Autores:

Célia Luiza Petersen Vitello Kalil^{1,2}
 Clarissa Prieto Herman Reinehr^{1,2}
 Laura de Mattos Milman^{1,3}
 Christine Prescendo Chaves⁴

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Clínica Célia Kalil – Porto Alegre (RS), Brasil.

³ Ambulatório de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴ Farmatec – Farmácia de Manipulação - Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Clarissa Pietro Herman Reinehr
 Rua Félix da Cunha, 1009, cjto 401
 Floresta
 90570-001, Porto Alegre, RS
 E-mail: cla.reinehr@gmail.com

Data de recebimento: 10/04/2019

Data de aprovação: 06/06/2019

Trabalho realizado na Clínica Célia Kalil, Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Tratamento da hipomelanose guttata idiopática com laser Er:YAG 2940nm isolado ou combinado ao drug delivery de piperina: um estudo-piloto comparativo

Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with Er:YAG 2940nm laser alone or combined to piperine drug delivery: a pilot and comparative study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121383>

RESUMO

Introdução: Introdução: A hipomelanose guttata idiopática constitui uma leucodermia adquirida, cujas opções terapêuticas disponíveis apresentam resultados inconsistentes.

Objetivos: Avaliar o efeito do laser fracionado ablativo isolado ou combinado ao *drug delivery* de piperina para tratamento de hipomelanose guttata idiopática.

Materiais e métodos: Em um estudo prospectivo e comparativo, sete pacientes apresentando HGI nas pernas foram selecionadas, sendo escolhidas cinco lesões em cada perna de cada uma. Ambas as pernas de cada paciente foram submetidas a duas sessões de laser Er:YAG 2940nm, seguido de *drug delivery* de piperina 20% somente na perna direita. A avaliação foi feita por avaliadores cegos por meio de fotografias e medidas comparativas das lesões.

Resultados: O tamanho das lesões variou de 0,2cm a 1,5cm. Ambos os tratamentos reduziram significativamente o tamanho das lesões ($p < 0,00008$ perna direita e $p < 0,002$ perna esquerda). O método de equações de estimativas generalizadas demonstrou que não houve diferença estatística entre os grupos em relação à redução do tamanho das lesões. A avaliação atingiu melhores escores para a perna direita (laser + piperina) ($p = 0,126$).

Conclusão: Embora diferenças estatisticamente significativas não tenham sido encontradas entre o lado tratado com laser e *drug delivery* versus o lado tratado somente com laser, acreditamos que a técnica possa representar uma opção no arsenal terapêutico.

Palavras-Chave: Lasers; Vias de administração de medicamentos; Administração tópica

ABSTRACT

Introduction: Idiopathic guttate hypomelanosis is an acquired leukoderma, whose available therapeutic options have inconsistent results.

Objectives: To evaluate the effect of isolated or combined ablative fractionated laser to drug delivery of piperine for treatment of idiopathic guttate hypomelanosis.

Materials and methods: In a prospective and comparative study, seven patients with idiopathic guttate hypomelanosis in the legs were elected, and five lesions were selected on each leg of each. Both legs of each patient were submitted to two Er:YAG 2940nm laser sessions, followed by drug delivery of piperine 20% only in the right leg. Blind evaluators conducted the assessment through photographs and comparative measurements of the lesions.

Results: The lesion size ranged from 0.2cm to 1.5 cm. Both treatments significantly reduced lesion size ($p < 0.00008$, right leg; $p < 0.002$, left leg). The generalized estimating equation method showed that there was no statistical difference between the groups regarding the reduction of lesion size. The evaluation achieved better scores for the right leg (laser + piperine) ($p = 0.126$).

Conclusion: Although statistically significant differences were not found between the side treated with laser and drug delivery versus the side treated only with laser, we believe that the technique may represent an option in the therapeutic arsenal.

Keywords: Administration, topical; Drug administration routes; Lasers

INTRODUÇÃO

A hipomelanose gutata idiopática (HGI) é uma leucodermia adquirida que começa a se apresentar em indivíduos de meia-idade.¹ A HGI representa um evento do processo de envelhecimento cutâneo, em conjunto com lentigos senis e com o embranquecimento dos cabelos, dentre outros.² Clinicamente, a HGI apresenta-se como máculas hipopigmentadas, assintomáticas, arredondadas ou ovais, em áreas fotoexpostas, principalmente nos membros.¹ A patogênese da HGI não está completamente elucidada: degeneração senil, exposição à radiação ultravioleta, trauma, autoimunidade e inibição local da melanogênese podem estar envolvidos.^{3,4} Além disso, as lesões em geral são acompanhadas por outros sinais de fotodano, e alguns autores acreditam que sua patogênese possa ser semelhante à observada no embranquecimento dos cabelos.²

As opções terapêuticas para tratamento da HGI incluem tretinoína tópica, inibidores da calcineurina, crioterapia, dermabrasão e fototermólise fracionada a laser; no entanto, os resultados com o tratamento são por vezes desanimadores na prática clínica.⁵⁻¹⁰ O uso de laser fracionado ablativo é descrito na literatura; em um estudo, o laser de CO₂ 10.600nm atingiu melhora superior a 75% em 47,9% dos pacientes dois meses após o tratamento com uma única sessão; outro estudo comparou o uso de laser de CO₂ 10600nm com o Er:YAG 2940nm versus 0,025% de tretinoína tópica e observou melhores resultados no grupo que recebeu tratamento com laser ($p < 0,01$).^{1,10}

Melanócitos são células dendríticas que produzem melanina, o principal componente responsável pela pigmentação cutânea.² Eles se localizam principalmente na pele, mais especificamente na camada basal da epiderme e na matriz dos folículos pilosos, além de poderem ser encontrados na íris, na cóclea e no mesencéfalo.² A produção de melanina ocorre em organelas celulares denominadas melanossomos e, posteriormente, a melanina é transferida aos queratinócitos epidérmicos.²

A piperina, o principal alcaloide presente na pimenta preta (*Piper nigrum* L.; *Piperaceae*), tem efeitos estimulatórios na replicação e na formação de dendritos dos melanócitos, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.^{11,12} O mecanismo sugerido neste estímulo melanocítico parece ser mediado pela proteína C quinase (PCK), uma vez que este estímulo pode ser anulado pelos inibidores da PCK.¹¹ Além disso, a piperina não se liga ao DNA quando aplicada na pele, como o que ocorre com o uso de psoralenos, portanto eles não formam fotoadutos.¹³

O *drug delivery* assistido por lasers fracionados ablativos permite otimizar a permeação cutânea de medicamentos por ablação tecidual, o que favorece seu uso para várias medicações tópicas.¹⁴ Até o momento, o *drug delivery* assistido por lasers fracionados ablativos não foi relatado na literatura como opção para tratamento de HGI; por este motivo, os autores realizaram este estudo-piloto a fim de avaliar o efeito do *drug delivery* de piperina.

OBJETIVOS

Avaliar o efeito do laser fracionado ablativo isolado ou combinado à aplicação tópica imediata de piperina (*drug delivery*)

para tratamento de HGI, por meio de um estudo-piloto, prospectivo e comparativo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Sete pacientes do gênero feminino, com idades entre 55 e 66 anos, apresentando HGI nas pernas, foram selecionadas para este estudo-piloto. Todas as pacientes assinaram termo de consentimento informado, tendo sido o estudo conduzido pelas regras emanadas pela Declaração de Helsinki. Cinco lesões foram selecionadas em cada perna de cada paciente, as quais foram mensuradas quanto ao seu maior diâmetro para permitir análise comparativa de forma objetiva ao final do estudo. Ambas as pernas de cada paciente foram submetidas a duas sessões mensais de laser fracionado ablativo Er:YAG 2940nm (Etherea MX®, Vydence Medical, São Carlos, São Paulo, Brasil) ponteira de 8mm, 100MTZ/cm², *single mode* (500µs), com uma energia de 12,5mJ/MTZ, seguido pela limpeza com soro fisiológico 0,9% imediatamente após o procedimento para remoção de debris. Logo após o término do protocolo de laser descrito, uma formulação em sérum anidro contendo piperina 20% foi aplicada (*drug delivery*) somente na perna direita de cada paciente; as pacientes foram instruídas a aplicar a formulação por três dias após o procedimento, três vezes ao dia. Uma consideração importante é que a piperina sofre fotoisomerização e perde sua habilidade de estimular melanócitos caso seja exposta à luz visível ou à radiação ultravioleta; por este motivo, as pacientes foram orientadas a evitar exposição solar durante o período de aplicação do produto.¹³ As pacientes foram avaliadas um mês após a segunda sessão; nesta ocasião, todas as lesões foram medidas novamente em seu maior diâmetro e registros fotográficos das lesões foram realizados para análise subjetiva dos resultados.

Avaliação subjetiva

A avaliação subjetiva das HGIs foi realizada por dois dermatologistas cegados para o tipo de tratamento realizado em cada perna. O seguinte escore foi realizado para avaliar a melhora: 1- piora, 2- sem resposta, 3- melhora leve (redução do tamanho das lesões entre 25-50%), 4- boa resposta (redução do tamanho das lesões entre 50-75%), 5- excelente resposta (redução do tamanho das lesões acima de 75%).

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo SPSS versão 21.0 (IBM Corporation, United States). Variáveis quantitativas foram comparadas entre os grupos (*laser + piperina versus laser* somente) antes e após o tratamento por meio do método de equações de estimativas generalizadas (GEE) e pelo teste de Bonferroni. O teste T pareado foi utilizado para a avaliação da resposta ao tratamento (antes e depois) de cada perna.

RESULTADOS

Sete pacientes foram selecionadas, seis foram submetidas a duas sessões e uma a apenas uma sessão (Tabela 1).

No total, 35 lesões de HGI foram tratadas nas pernas direitas das pacientes e 35 nas pernas esquerdas. O tamanho das lesões variou de 0,2cm a 1,5cm. O tamanho médio das lesões antes do tratamento foi de 0,58cm na perna direita, em que a piperina foi aplicada no *drug delivery* (intervalo de confiança (IC) 0,45 – 0,7cm, desvio-padrão (DP): 0,06cm) e 0,59cm na perna esquerda (IC 0,49 – 0,68cm, DP: 0,05cm), em que apenas o *laser* foi realizado. Trinta dias após a segunda sessão, o tamanho médio das lesões da perna direita foi de 0,39cm (IC 0,28 – 0,51cm, DP: 0,06cm) e de 0,45cm na perna esquerda (IC 0,34 – 0,55cm, DP: 0,05cm) (Tabela 2). O teste T pareado demonstrou que ambos os

tratamentos reduziram significativamente o tamanho das lesões ($p < 0,00008$ para perna direita e $p < 0,002$ para a perna esquerda). O método das GEEs demonstrou que não houve diferença estatística entre os grupos em relação à redução do tamanho das lesões (teste de Bonferroni 0,083). A avaliação subjetiva atingiu melhores escores para a perna direita (*laser* + piperina) (média 4,72 *versus* 4,28 para a perna esquerda), no entanto esta diferença não atingiu significância estatística ($p = 0,126$).

O registro de avaliação fotográfica do resultado clínico atingido pode ser observado na figura 1.

DISCUSSÃO

Os *lasers* fracionados ablativos produzem microcanais de ablação, circundados por uma fina zona de coagulação, que facilitam a permeação de medicações tópicas aplicadas sobre a pele imediatamente após o procedimento, sendo este processo denominado *drug delivery* assistido por *lasers*. Um aspecto positivo deste método é o fato de a técnica a *laser* possibilitar a modulação dos microcanais por meio de modificações nos parâmetros utilizados no aparelho de *laser*. Com isso, é possível modulá-los quanto a dimensão, profundidade e distância entre si.¹⁵ Fato digno de nota é que os microcanais formados são mais permeáveis nas primeiras horas após o procedimento e, por este motivo, a medicação deve ser aplicada imediatamente após a realização do *laser*, tal como foi feito neste estudo-piloto.¹⁵

Quando pensamos no tratamento de HGI, é importante tentarmos compreender sua patogênese: parece existir um componente genético associado, que favorece o envelhecimento fisiológico dos melanócitos¹⁶, além de fatores físicos, químicos e biológicos que podem ocasionar mutações do DNA resultando em depleção das células-tronco nos melanócitos.¹⁷ Além disso, a sinalização TGF-beta parece estar envolvida no processo.¹⁸ Alguns autores acreditam que exista um processo ativo de despigmentação por inibição de melanogênese nas lesões de HGI. Esta hipótese justifica o uso de piperina como uma opção terapêutica.¹⁹

Alguns estudos têm avaliado o uso de piperina para tratamento de vitiligo. Estudo clínico que avaliou 18 lesões de vitili-

TABELA 1: Características da amostra

TABELA 1: Características da amostra	
	n=7
Idade – anos (M±DP)	55-66 (61,83±4,07)
Sexo – Feminino (n; %)	7; 100
Fototipo*	(n; %)
II	3; 42
III	4; 58
Número de sessões realizadas	(n; %)
1	6; 86
2	1; 14
Tamanho da HGI antes do tratamento	
Perna direita (M±DP)	0,58cm ± 0,26cm
Perna esquerda (M±DP)	0,39cm ± 0,20cm

M=média, DP: desvio-padrão

TABELA 2: Redução média do tamanho das lesões 30 dias após a segunda sessão de tratamento nas pernas direita e esquerda

	Perna direita (n=35)	Perna esquerda (n=35)	Valor do P
Redução média no diâmetro das lesões após o tratamento	0,18cm (DP 0,14cm)	0,14cm (DP 0,15cm)	0,21

DP= desvio-padrão * valor de P considerado significativo <0,05

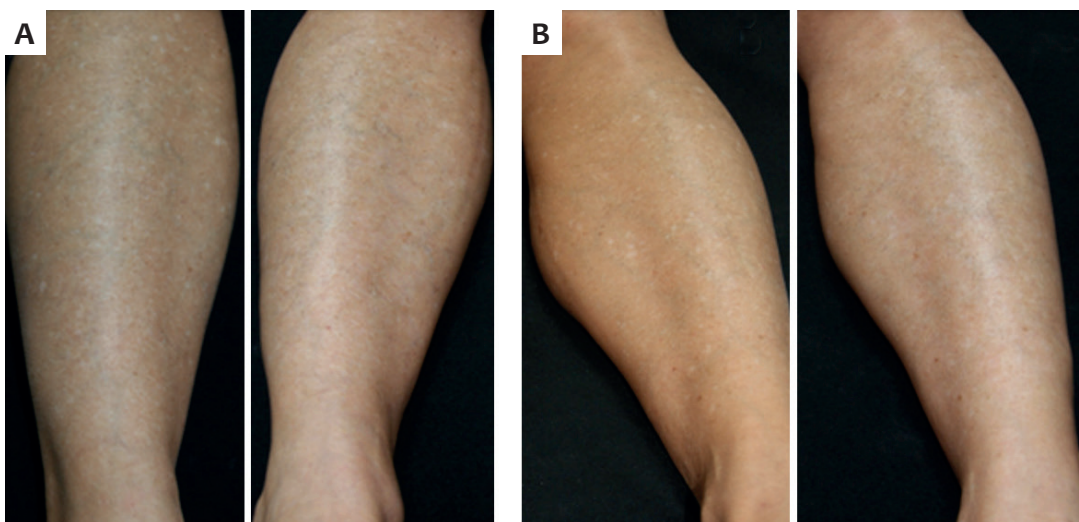


FIGURA 1: Paciente 1-A: perna direita antes e depois do Laser Er:YAG 2940nm e *drug delivery* de piperina; B: perna esquerda antes e depois do Laser Er:YAG 2940nm

go tratadas em três pacientes observou repigmentação nas lesões com o uso de piperina. Tanto o uso do extrato de *Piper nigrum* quanto o da piperina purificada em veículo pomada promoveram pigmentação.²⁰ O mesmo estudo demonstrou a atividade antioxidante da piperina por espectrofotometria.²⁰ O uso de piperina associado à fototerapia UVB *narrow-band* foi descrito em estudo clínico que avaliou 63 pacientes com vitiligo facial e observou superioridade na repigmentação nos pacientes do grupo que recebeu a aplicação de piperina associada à fototerapia em relação aos que realizaram apenas fototerapia isolada ($p < 0,001$).²¹ Neste caso, a solução de piperina 1% era aplicada uma hora após a fototerapia, visto que a mesma é fotoisomerada e inativada caso seja aplicada previamente à sessão de fototerapia. Efeitos adversos descritos com a aplicação de piperina incluem sensação de queimação e eritema.²¹ Até o momento, nenhum estudo avaliou o efeito da piperina no tratamento de HGI.

A escolha do veículo apropriado para o *drug delivery* também é de extrema importância. No presente estudo, optamos pelo veículo sérum anidro fluido, que possui baixa viscosidade e permite oclusão, sendo que estes fatores potencializam a permeação dos ativos acrescentados a ele. Além disso, o veículo é livre de conservantes que poderiam causar dermatite de contato ou reação de corpo estranho.

Embora nosso estudo não tenha encontrado diferenças estatisticamente significativas entre o lado tratado com *laser* associado ao *drug delivery* de piperina e o lado tratado unicamente com o *laser* fracionado ablativo, acreditamos que a técnica possa representar uma opção no arsenal terapêutico da HGI. Limita-

ções do estudo incluem o pequeno tamanho amostral, que possivelmente foi um dos fatores envolvidos no fato de não terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas entre os resultados dos tratamentos, apesar da tendência positiva de resposta superior no lado que recebeu o *drug delivery* associado. Mesmo que um resultado não seja estatisticamente positivo devido ao pequeno tamanho amostral, neste caso, a variabilidade entre os grupos tende a exercer impacto importante. A média de um grupo foi superior ao de outro e, possivelmente, em grupo maior poderia demonstrar superioridade da técnica proposta. O pequeno número de sessões e o curto tempo de seguimento também são limitações pertinentes. Como se trata de estudo-piloto, pressupomos que estudos futuros, com maior número amostral e período de seguimento mais longo, podem esclarecer as dúvidas que tenham permanecido.

CONCLUSÕES

A busca de tratamentos efetivos para HGI ainda não atingiu seu objetivo final. Os resultados dos tratamentos atualmente disponíveis são variáveis e, muitas vezes, insatisfatórios. Tal insatisfação com os resultados ocorre tanto por parte do médico dermatologista quanto do paciente tratado. A otimização da entrega de medicamentos por meio do *drug delivery*, como a apresentada neste estudo com a piperina, vem sendo discutida para uma série de condições dermatológicas. Embora os resultados deste estudo-piloto não sejam definitivos, trazemos por meio deste uma opção a ser lembrada quando outras terapêuticas não tenham sido efetivas no tratamento da HGI. ●

REFERÊNCIAS

1. Koh WS, Kim JE, Ro YS, Ko JY. Comparative study of ablative fractional photothermolysis versus topical retinoid cream in the treatment of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20(7-8):405-9.
2. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Melanocytes and Their Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):a017046.
3. Juntongjin P, Laosakul K. Idiopathic Guttate Hypomelanosis: A Review of its Etiology, Pathogenesis, Findings, and Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(4):403-11.
4. Shin M-K, Jeong K-H, Oh I-H, Choe B-K, Lee M-H. Clinical features of idiopathic guttate hypomelanosis in 646 subjects and association with other aspects of photoaging: Clinical features of idiopathic guttate hypomelanosis. *Int J Dermatol.* 2011;50(7):798-805.
5. Asawanonda P, Sutthipong T, Prejawai N. Pimecrolimus for idiopathic guttate hypomelanosis. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(3):238-9.
6. Rerknimitr P, Disphanurat W, Achariyakul M. Topical tacrolimus significantly promotes repigmentation in idiopathic guttate hypomelanosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study: Tacrolimus promotes repigmentation in IGH. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(4):460-4.
7. Ploysangam T, Dee-Ananlap S, Suvanprakorn P. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with liquid nitrogen: light and electron microscopic studies. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):681-4.
8. Hexsel DM. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis by localized superficial dermabrasion. *Dermatol Surg.* 1999;25(11):917-8.
9. Rerknimitr P, Chitvanich S, Pongprutthipan M, Panchaprateep R, Asa-

- wanonda P. Non-ablative fractional photothermolysis in treatment of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2238-42.
10. Goldust M, Mohebbipour A, Mirmohammadi R. Treatment of idiopathic guttate hypomelanosis with fractional carbon dioxide lasers. *J Cosmet Laser Ther.* 2013 may 8 ;1-10. Epub.
 11. Lin Z, Hoult JRS, Bennett DC, Raman A. Stimulation of Mouse Melanocyte Proliferation by Piper nigrum Fruit Extract and its Main Alkaloid, Piperine. *Planta Med.* 1999;65(7):600-3.
 12. Faas L, Venkatasamy R, Hider RC, Young AR, Soumyanath A. In vivo evaluation of piperine and synthetic analogues as potential treatments for vitiligo using a sparsely pigmented mouse model. *Br J Dermatol.* 2008;158(5):941-50.
 13. Soumyanath A, Venkatasamy R, Joshi M, Faas L, Adejuyigbe B, Drake AF, et al. UV Irradiation Affects Melanocyte Stimulatory Activity and Protein Binding of Piperine. *Photochem Photobiol.* 2006;82(6):1541-8.
 14. Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):981-1004.
 15. Banzhaf CA, Wind BS, Mogensen M, Meesters AA, Paasch U, Wolkerstorfer A, et al. Spatiotemporal closure of fractional laser-ablated channels imaged by optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy. *Lasers Surg Med.* 2016;48(2):157-65.
 16. Nishimura EK. Mechanisms of Hair Graying: Incomplete Melanocyte Stem Cell Maintenance in the Niche. *Science.* 2005;307(5710):720-4.
 17. Inomata K, Aoto T, Binh NT, Okamoto N, Tanimura S, Wakayama T, et al. Genotoxic Stress Abrogates Renewal of Melanocyte Stem Cells by Triggering Their Differentiation. *Cell.* 2009;137(6):1088-99.
 18. Nishimura EK. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation: Melanocyte stem cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011;24(3):401-10.
 19. Falabella R, Escobar C, Giraldo N, Rovetto P, Gil J, Barona MI, et al. On the pathogenesis of idiopathic guttate hypomelanosis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(1 Pt 1):35-44.
 20. Mihăilă B, Dinică RM, Tatu AL, Buzia OD. New insights in vitiligo treatments using bioactive compounds from Piper nigrum. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1039-44.
 21. Shafiee A, Hoormand M, Shahidi-Dadras M, Abadi A. The effect of topical piperine combined with narrowband UVB on vitiligo treatment: A clinical trial study: The effect of topical piperine/NB-UVB on vitiligo treatment. *Phytother Res.* 2018;32(9):1812-7.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

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

Aprovação da versão final do manuscrito; 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 manuscrito.

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

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.

Laura de Mattos Milman |  ORCID 0000-0002-3249-0396

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.

Christine Prescendo Chaves |  ORCID 0000-0001-8861-6499

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; revisão crítica do manuscrito.

Avaliação pré-clínica dos efeitos profiláticos do extrato de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) sobre a deposição cutânea de hemossiderina

Pre-clinical evaluation of the profilatic effects of *Pinus pinaster* extract (Pycnogenol®) on skin hemosiderin deposits

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121319>

RESUMO

Introdução: A escleroterapia é o método mais utilizado para o tratamento de varizes dos membros inferiores tendo como complicação mais comum o aparecimento de manchas hiperocrômicas na região tratada. O Pycnogenol® é conhecido há muito tempo como um flebotônico, anti-inflamatório e despigmentante da pele. Estudos já comprovaram a eficácia deste fármaco na prevenção e no tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória.

Objetivo: Avaliar a eficácia do extrato de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®; EPP) na prevenção de depósitos de hemossiderina em cultura de pele humana submetida a estresse inflamatório.

Métodos: Fragmentos de pele humana foram estimulados com interleucina 1 alfa (IL-1 α) para indução de uma resposta inflamatória e, concomitantemente, tratados com EPP para posterior avaliação histológica e semi-quantificação de hemossiderina.

Resultados: A avaliação histológica dos fragmentos de pele expostos à IL-1 alfa; revelaram uma densidade de hemossiderina 26,6% maior em comparação ao grupo controle. Por outro lado, os fragmentos de pele incubados concomitantemente com EPP mostraram reduções significativas na deposição de hemossiderina quando comparados ao grupo somente expostos ao microambiente inflamatório.

Conclusões: Os resultados apresentados neste estudo apontam para um importante efeito do EPP (Pycnogenol®) na prevenção do acúmulo de hemossiderina originado pelo estresse inflamatório semelhante ao processo pós escleroterapia.

Palavras-chave: Hemossiderina; Hiperpigmentação; Escleroterapia

ABSTRACT

Introduction: Sclerotherapy is the most widely used method for the treatment of varicose veins of the lower limbs. The most common complication is the appearance of hyperchromic spots in the treated region. Pycnogenol® has long been known as a phlebotonic, anti-inflammatory and skin depigmenting drug. Studies have already proven the efficacy of this drug in the prevention and treatment of post-inflammatory hyperpigmentation.

Objective: To evaluate the effectiveness of *Pinus pinaster* extract (Pycnogenol®; PPE) in the prevention of hemosiderin deposits in human skin culture submitted to inflammatory stress.

Methods: Fragments of human skin were stimulated with interleukin 1 alpha (IL-1 α) to induce an inflammatory response and, concurrently, treated with PPE for further histological evaluation and hemosiderin semi-quantification.

Results: The histological evaluation of skin fragments exposed to IL-1 alpha revealed a 26.6% higher hemosiderin density compared with the control group. Moreover, skin fragments incubated concomitantly with PPE showed significant reductions in hemosiderin deposits when compared with the group only exposed to the inflammatory microenvironment.

Conclusions: The results presented in this study showed an important effect of PPE (Pycnogenol®) in the prevention of hemosiderin accumulation caused by inflammatory stress similar to the post-sclerotherapy process.

Keywords: Hemosiderin; Hyperpigmentation; Sclerotherapy

Artigos Originais

Autores:

Brenno Augusto Seabra de Mello Netto^{1,2}
José Marcelo Corassa²
Gustavo Facchini³
Michelle Sabrina da Silva³
Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro³
Samara Eberlin³

¹ Hospital Unimed Vitória - Vitória (ES), Brasil.

² Venno Clinic Excelência Vascular - Vitória (ES), Brasil.

³ Grupo Kosmoscience - Campinas (SP), Brasil.

Correspondência:

Samara Eberlin
Grupo Kosmoscience,
Rua Sandoval Meirelles, 72, Vila João Jorge,
13.041-315, Campinas - SP, Brasil.
E-mail: samara@kosmoscience.com

Data de recebimento: 08/02/2019

Data de aprovação: 10/06/2019

Trabalho realizado no Grupo Kosmoscience, Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: FQM Farmoquímica S/A.

Conflito de interesse: Estudo patrocinado pela FQM Farmoquímica S/A, porém a metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizadas pelos investigadores da pesquisa, sem qualquer interferência da indústria farmacêutica.



INTRODUÇÃO

A insuficiência venosa crônica (IVC) é a mais prevalente das doenças venosas, com dados nacionais mostrando taxas que variam de 35 a 50% da população.¹ No século XX, várias teorias foram propostas em relação à etiologia e à fisiopatologia da IVC, sendo mais discutido o que se refere à hipertensão arterial secundária a refluxo e/ou obstrução no sistema venoso. Essas anormalidades podem apresentar características que vão desde telangiectasias a condições mais severas, como flebites e úlceras (CEAP C0 a C6).²

A escleroterapia é o tratamento mais amplamente realizado no mundo para a doença varicosa em todos os seus estágios. O conhecimento da técnica e dos efeitos colaterais de cada substância pode otimizar os resultados. No entanto, cada tratamento apresenta uma série de complicações, principalmente quando do uso de microespuma para o tratamento de veias de maior calibre.³

O desenvolvimento de manchas hiperocrômicas pós-escleroterapia pode ocorrer devido a dois fatores principais: depósito de hemossiderina e pigmentação pós-inflamatória. A hemossiderina é um pigmento encontrado na derme que resulta do extravasamento de hemácias de vasos tratados e também da reação inflamatória gerada pela presença excessiva de ferro e formação de radicais livres. Esse pigmento apresenta uma coloração ocre de difícil remoção.⁴⁻⁵ A hiperpigmentação pós-inflamatória ocorre em função da reação melanocítica à presença de íons metálicos, como ferro e cininas inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fator de transcrição nuclear kappa B (NFkB), principalmente em pacientes com fototipo mais elevado ou melasma.⁶

A maioria dessas manchas progride para branqueamento espontâneo em até seis meses; no entanto, cerca de 2% destas manchas permanecem por mais de um ano. O tratamento precoce pode favorecer a resolução e prevenir sua cronificação, o que gera grande ansiedade ao paciente, que responsabilizará o médico pelo dano causado.⁷

Pycnogenol® (FQM Famoquímica S/A, Rio de Janeiro, Brasil) é um extrato padronizado obtido da casca do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster*), rico em procianidinas. Essa substância tem ações antioxidante e anti-inflamatória comprovadas, atuando na redução do edema de membros inferiores, melhora dos sintomas relacionados à IVC, redução da melanogênese e, conseqüentemente, redução da hiperpigmentação pós-inflamatória.⁸⁻⁹

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia de um extrato de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) na prevenção de depósitos de hemossiderina em cultura de pele humana submetida ao estresse inflamatório.

MÉTODOS

O extrato seco de *Pinus pinaster* (EPP) foi fornecido pela FQM Farmoquímica S/A, Rio de Janeiro, Brasil (Flebon® 50mg), que contém: Pycnogenol®, amido de milho, alfa-celulose, sílica (dióxido de silício), estearato de magnésio, carboximetilcelulose de sódio, lauril sulfato de sódio e carboximetilamido de sódio.

Para realização desse estudo, foram utilizados fragmentos de pele humana provenientes de um indivíduo sadio, do sexo feminino, fototipo II, 54 anos, submetido à cirurgia plástica eletiva na região abdominal (abdominoplastia). Após o procedimento cirúrgico, os fragmentos de pele foram coletados em frascos plásticos contendo 0,9% de solução salina e mantidos em refrigeração por até 24 horas. Os fragmentos foram fracionados em pedaços de aproximadamente 2cm², pesados, incubados em placa de 24 poços (Nunc, Denmark) com meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*; Corning, USA) contendo glicose, L-glutamina, penicilina, estreptomicina e soro bovino fetal (*Thermo Fisher Scientific*, USA).

As concentrações de EPP avaliadas neste estudo foram de 0,100, 0,0316 e 0,0100mg/mL, determinadas previamente pelo ensaio de viabilidade celular (ensaio de MTT - brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2, 5-difenil-2H-tetrazólio). Para indução de um ambiente inflamatório, as culturas foram concomitantemente estimuladas com interleucina-1 alfa (IL-1 α ; 10ng/mL; BioLegend, USA) por um período de 48 horas.

Após o tratamento e aplicação do estresse inflamatório, os fragmentos de pele foram fixados em paraformaldeído por 24 horas e crioprotetidos em solução de sacarose por 72 horas. Em seguida, cortes seriados de 10 μ m foram coletados diretamente em lâminas silanizadas com o auxílio de Criostato (*Leica Microsystems*, Germany) e corados com a técnica de *Perls' Prussian Blue*.¹⁰ Para uma melhor visualização dos cortes foi realizada uma contracoloração utilizando-se uma solução aquosa contendo 0,1% de safranina e 1% de ácido acético glacial. A presença de hemossiderina foi avaliada em microscópio óptico (BX53, *Olympus Corporation*, Shinjuku, Tóquio, Japão) usando o *software cellSens Standard* (© 2010, *Olympus Corporation*). Após a obtenção das imagens, a hemossiderina foi semiquantificada (unidades arbitrárias - AU) com o *software ImageJ* (versão 1.49V, *National Institutes of Health*, Bethesda, MD, EUA). As imagens foram divididas nos canais azul, vermelho e verde, e as imagens do canal azul foram binarizadas para quantificação de pixels.

O uso de fragmentos de pele humana em cirurgias eletivas para este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade São Francisco (SP).

A análise estatística foi realizada pelo teste ANOVA (GraphPad Prism v6) para mensurar a variação dos resultados, comparando-se os dados entre todos os grupos. Também aplicamos o pós-teste de *Bonferroni*, que fortaleceu e tornou os resultados mais precisos. A significância estatística foi considerada como $P < 0,05$. Os dados foram expressos como média \pm desvio-padrão.

RESULTADOS

A figura 1 representa a curva de viabilidade celular para o EPP. O produto apresentou concentrações não citotóxicas a partir de 0,100mg/mL.

A figura 2 representa a avaliação histológica de hemossiderina pela técnica *Perls' Prussian Blue* em fragmentos de pele humana obtidos de cirurgia plástica eletiva, incubados com EPP e submetidos ao estresse inflamatório com IL-1 α . A figura 3

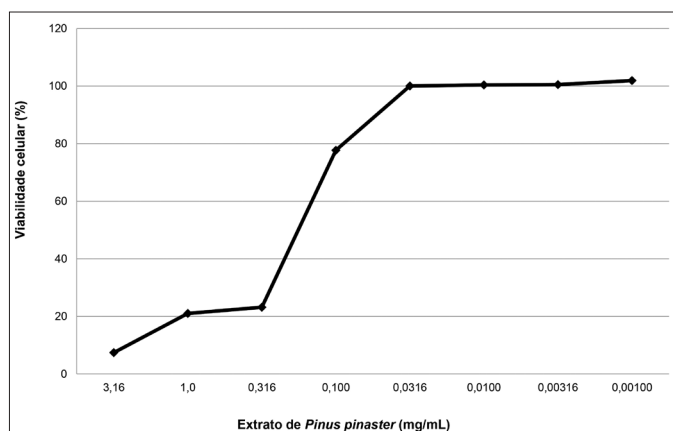


FIGURA 1: Avaliação das concentrações não-citotóxicas do extrato de *Pinus pinaster* (EPP) em cultura de fibroblastos humanos após 48 horas de incubação pelo método do MTT

representa a semiquantificação desse pigmento.

Conforme podemos observar, os fragmentos de pele expostos à IL-1 α apresentam uma densidade de hemossiderina 26,6% maior em comparação ao grupo controle ($P < 0,001$; Figura 3). No entanto, os fragmentos de pele incubados com EPP e expostos ao microambiente inflamatório mostram reduções significativas na deposição de hemossiderina quando comparados ao grupo somente exposto à IL-1 α . As reduções observadas foram de 24,55; 26,39 e 25,93%, respectivamente, nas concentrações de 0,100; 0,0316 e 0,0100mg/mL de EPP ($P < 0,001$; Figura 3).

DISCUSSÃO

A escolha do método terapêutico para o tratamento da doença varicosa deve ser realizada com base no grau de acometimento e características do paciente, tais como fototipo de pele e uso de medicações concomitantes, que podem predispor a formação de manchas cutâneas ou agravá-las. Todavia, uma vez que a hiperpigmentação se instala, o tempo de evolução deve ser respeitado, pois na maioria das vezes ocorre uma resolução espontânea dentro de seis meses.⁷

Quando o desfecho é desfavorável, é comum observarmos um cenário com algum grau de fragilidade e angústia, uma vez que a presença de manchas pós-escleroterapia aumenta o grau de expectativas estéticas e fatores emocionais. Portanto, durante a abordagem terapêutica à hiperpigmentação, é de suma importância estabelecer uma ligação longitudinal com o paciente, que frequentemente apresentará uma necessidade premente de resultado. Discutir a duração, indicações e limitações de cada método proposto traz clareza e confiança, com maior adesão ao tratamento e possibilidade de resultados satisfatórios.⁷

Durante a escleroterapia, pode ocorrer uma lesão endotelial com exposição de fibras de colágeno subendoteliais, causando agregação plaquetária e liberação de fatores quimiotáticos. Consequentemente, ocorre trombose do vaso e o coágulo formado leva à proliferação de fibroblastos e à organização fibrótica. Hematomas cutâneos são originados do extravasamento de

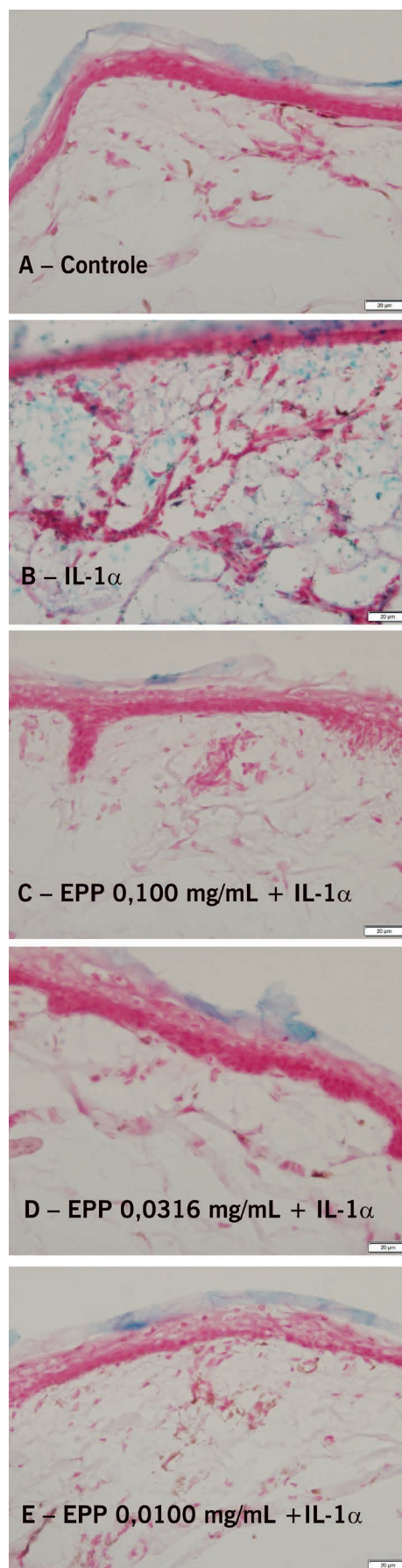


FIGURA 2: Avaliação histológica de hemossiderina pela coloração Perls' Prussian Blue em fragmentos de pele ex vivo tratados com extrato de *Pinus pinaster* (EPP) e submetidos ao estresse inflamatório com interleucina 1 α (IL-1 α). A: grupo controle; B: estresse inflamatório com IL-1 α ; C: EPP 0,100 mg/mL + IL-1 α ; D: EPP 0,0316 mg/mL + IL-1 α ; E: EPP 0,0100 mg/mL + IL-1 α . Os pigmentos de hemossiderina estão marcados em azul. As imagens foram obtidas com objetivas de 40x e a barra de referência corresponde a 20 μ m

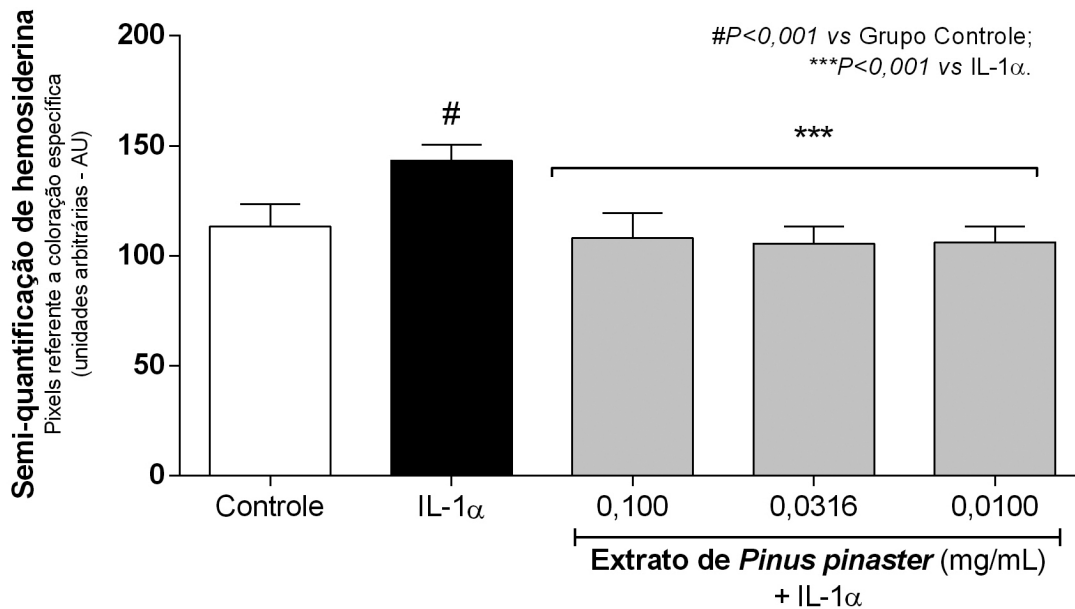


FIGURA 3: Semi-quantificação de hemossiderina obtida pela coloração Perls' Prussian Blue em fragmentos de pele *ex vivo* tratados com extrato de *Pinus pinaster* (EPP) e submetidos a um microambiente inflamatório com interleucina 1 α (IL-1 α). Os dados representam a média \pm desvio padrão de 10 áreas experimentais (Anova, Bonferroni)

sangue para o tecido conjuntivo circundante com ativação da resposta inflamatória e migração de células especializadas para o local afetado. A área é primeiramente infiltrada com granulócitos neutrofílicos e depois com macrófagos, sendo estes últimos responsáveis pela fagocitose dos resíduos eritrocitários, particularmente hemossiderina, que são detectados pelo método específico Perls' Prussian Blue.¹⁰

Estudos preliminares realizados pelo nosso grupo demonstraram os efeitos do Pycnogenol® na prevenção da melanogênese usando fragmentos de pele humana expostos às radiações ultravioleta A e B, infravermelha A e luz visível, corroborando o benefício clareador após exposição solar.¹¹ Resultados similares foram observados por Kim (2008) que ressaltou que o Pycnogenol® apresenta um efeito antimelanogênico, inibindo a atividade da enzima tirosinase envolvida na produção de melanina por meio de mecanismos que englobam a supressão de radicais livres e a regulação positiva em células B16.¹²

O Pycnogenol® e sua ação na microcirculação foram exaltados por Fitzpatrick *et al* (1998) e, posteriormente, por Belcaro *et al.* (2016). Ambos os autores demonstraram que o extrato provoca uma prevalência significativa de oxigênio na derme, além de reduzir a presença de dióxido de carbono. Destacaram também o efeito estimulante da função endotelial resultante da síntese prolongada do óxido nítrico endotelial.¹³⁻¹⁴

Bascones *et al* (2006) observaram que o tratamento de fibroblastos humanos com 0,100mg/mL de EPP resultou na inibição de danos causados pelo estresse oxidativo. Além disso, esse extrato demonstrou uma regulação da expressão de metaloproteínas de matriz e da síntese de pró-colágeno tipo I por inibição da proteína ativadora 1 (AP-1), um fator de transcrição que responde a estímulos inflamatórios.¹⁵

O presente estudo foi realizado com o objetivo de investigar os efeitos do extrato seco de *Pinus pinaster* (EPP) sobre a deposição de hemossiderina utilizando um modelo *ex vivo* de cultura de pele humana. Foram investigados parâmetros histológicos em explantes de pele tratados com EPP e estimulados concomitantemente com interleucina 1 alfa (IL-1 α) para indução de microambiente inflamatório.

Nossos resultados demonstraram um aumento significativo na coloração de hemossiderina no grupo exposto apenas à IL-1 α . Entretanto, os fragmentos de pele tratados com EPP apresentaram coloração de hemossiderina semelhante à observada no grupo controle basal. Nossos resultados estão em acordo com dados da literatura que relatam ações antioxidante e anti-inflamatória do extrato de *Pinus pinaster* em modelos de investigação *in vitro*.¹⁵

Até o presente momento, nenhum trabalho demonstrou a atividade do extrato de *Pinus pinaster* na deposição de hemossiderina cutânea. Assim, fornecemos dados originais sobre a eficácia de EPP na prevenção de depósitos de hemossiderina em cultura de pele humana submetida a estresse inflamatório, semelhante ao ambiente criado após a escleroterapia.

CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste estudo apontam para um importante efeito do extrato de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) na prevenção do acúmulo de hemossiderina originado pelo estresse inflamatório semelhante ao processo pós-escleroterapia. Embora estudos adicionais sejam necessários para comprovar a atividade profilática na hiperpigmentação local, o uso do extrato de *Pinus pinaster* (Pycnogenol®) pode ser considerado como uma opção promissora, diferenciando-a das demais substâncias atualmente disponíveis. ●

REFERÊNCIAS

- Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol*. 1986;15(2):210-7.
- Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, Eklof B, Eriksson I, Goldman MP, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement. *Vasc Surg*. 1996; 30:5-11.
- Palm MD, Guiha IC, Goldman MP. Foam sclerotherapy for reticular veins and nontruncal varicose veins of the legs: a retrospective review of outcomes and adverse effects. *Dermatol Surg*. 2010;36(Suppl 2):1026-33.
- Thibault PK, Wlodarczyk J. Correlation of serum ferritin levels and postsclerotherapy pigmentation. A prospective study. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994;20(10):684-86.
- Scott C, Seiger E. Postsclerotherapy pigmentation. Is serum ferritin level an accurate indicator? *Dermatol Surg*. 1997;23(4):281-82.
- Nordlund JJ. Postinflammatory hyperpigmentation. *Dermatol Clin*. 1988;6(2):185-92.
- Goldman MP. Complications and adverse sequelae of sclerotherapy. In: Bergan JJ, editor. *The Vein Book*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p.139-155.
- D'Andrea G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2010;81(7):724-36.
- Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytoter Res*. 2002;16:567-71.
- Kostadinova-Petrova I, Mitevska E, Janeska B. Histological Characteristics of Bruises with Different Age. *Maced J Med Sci*. 2017;5(7):813-7
- Ayres EL, Costa A, Eberlin S, Cleric SP. Ex vivo study for evaluating the whitening activity of Pycnogenol® after exposure to ultraviolet and infrared radiations, and visible lights. *Surg Cosm Dermatol*. 2015;7(4):303-7.
- Kim YJ, Kang KS, Yokozawa T. The anti-melanogenic effect of pycnogenol by its anti-oxidative actions. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7):2466-71.
- Fitzpatrick DF, Bing B, Rohdewald P. Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(4):509-15.
- Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ledda A, Di Renzo A, Stuard S, et al. Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with Pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12(3):318-23.
- Jung H-Y, Shin J-C, Park S-M, Kim N-R, Kwak W, Choi B-H. *Pinus densiflora* extract protects human skin fibroblasts against UVB-induced photoaging by inhibiting the expression of MMPs and increasing type I procollagen expression. *Toxicol Reports*. 2014;1:658-66.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Brenno Augusto Seabra de Mello Netto |  ORCID 0000-0002-0345-4126

Revisão crítica da literatura

José Marcelo Corassa |  ORCID 0000-0002-8732-888X

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

Gustavo Facchini |  ORCID 0000-0003-0111-7596

Análise estatística, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados

Michelle Sabrina da Silva |  ORCID 0000-0001-6684-970X

Obtenção, análise e interpretação dos dados

Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro |  ORCID 0000-0002-0226-2544

Concepção e planejamento do estudo

Samara Eberlin |  ORCID 0000-0001-7001-801X

Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica do manuscrito

Artigo Original

Autores:

Luísa Saccaro¹
 Carolina Zárate¹
 Rodolfo Alves Lopes²
 André Cesar Antíori Freire Pessanha³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Mogi das Cruzes – Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

² Clínica Médica, Instituto de Assistência Médica do Servidor Público Estadual de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

³ Serviço de Dermatologia, Universidade de Mogi das Cruzes – Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Correspondência:

André Pessanha
 Centro Médico Pedra Verde
 Rua Professor Leopoldo Paperini, 113
 07095-080, Guarulhos, SP
 Brasil
 E-mail: andrederma@hotmail.com

Data de recebimento: 20/12/2018

Data de aprovação: 05/04/2019

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes - Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



Perfil histológico das lesões melanocíticas excisadas em um serviço de Dermatologia, com base em critérios clínicos e dermatoscópicos

Histological profile of melanocytic lesions excised in a Dermatology service, based on clinical and dermoscopic criteria

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121307>

RESUMO

Introdução: O diagnóstico padrão-ouro do melanoma cutâneo é essencialmente histológico. A dermatoscopia agrega ao exame clínico melhora da sensibilidade e especificidade.

Objetivo: Avaliar o perfil histológico das lesões melanocíticas de risco excisadas em um serviço de dermatologia.

Métodos: Revisão dos casos por meio da tabela Excel e levantamento de dados dermatoscópicos, histológicos e topográficos (janeiro de 2017 a dezembro de 2018).

Resultados: Foram avaliados neste período dados de 62 lesões suspeitas de melanoma. Os principais resultados histológicos foram: nevos melanocíticos (37,1%), melanoma (19,35%) e nevos displásicos (17,7%).

Conclusões: O valor preditivo positivo para melanoma foi 19,35%, considerando a busca por um diagnóstico precoce em pacientes de risco.

Palavras-chave: Neoplasias; Dermoscopia; Melanoma

ABSTRACT

Introduction: The gold standard diagnosis of cutaneous melanoma is essentially histological. Dermoscopy adds to clinical examination improved sensitivity and specificity.

Objective: To evaluate the histological profile of risk melanocytic lesions excised in a dermatology service.

Methods: Case review through Excel spreadsheet and survey of dermoscopic, histological and topographic data (January 2017 to December 2018).

Results: Data from 62 suspected melanoma lesions were evaluated in this period. The main histological results were: melanocytic nevi (37.1%), melanoma (19.35%), and dysplastic nevi (17.7%).

Conclusions: The positive predictive value for melanoma was 19.35%, considering the search for an early diagnosis in patients at risk.

Keywords: Neoplasms; Melanoma; Dermatology

INTRODUÇÃO

O melanoma é neoplasia com alta probabilidade de metástase. Um diagnóstico precoce é função que cabe ao dermatologista, uma vez que isto melhora sobremaneira o prognóstico do paciente.¹ Pacientes com múltiplos nevos, síndrome dos nevos displásicos, história pessoal ou familiar de melanoma e com pintas em transformação na idade acima dos 35 anos devem ser considerados de risco.

O diagnóstico padrão-ouro do melanoma cutâneo é essencialmente histológico.² Aspectos clínicos de lesões melanocíticas (nevus) contribui para a hipótese clínica. Utiliza-se a regra do ABCDE (A- Assimetria, B- Bordas irregulares, C- Cores diversas, D- Diâmetro maior que 6 mm, E- Evolução, em que se inclui crescimento rápido, prurido, sangramento, ulceração). Quanto maior o número destes sinais maior a probabilidade de melanoma.¹

A dermatoscopia (luz polarizada que permite visualização de estruturas epidérmicas e dérmicas) é um recurso que aumenta a acurácia do exame clínico e permite o diagnóstico diferencial entre uma lesão melanocítica e não melanocítica.² Dentre as lesões melanocíticas, a análise de padrões estratifica a sua categoria de risco mas seu diagnóstico definitivo será histológico. Através das pistas de malignidade a dermatoscopia inclusive contribui com a indicação de exérese de lesões melanocíticas atípicas iniciais e melanomas *in situ*. Além disso, por meio da análise comparativa de padrões de múltiplos nevus em um mesmo paciente pode se definir a exérese de uma lesão caótica com um padrão diferente (“sinal do patinho feio”).³ Este método confere sensibilidade que varia de 62 a 94%.² Procianoy, 2009, também demonstrou a sensibilidade da dermatoscopia através do método Análise de Padrões, encontrando o valor de 91,7%, enquanto a especificidade do método foi de 41,7%.² Já foi demonstrado que a dermatoscopia aumenta a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico de melanoma em 35% quando comparada ao diagnóstico clínico.² Importante lembrar que a dermatoscopia vem contribuindo para um diagnóstico mais precoce de melanoma. Hoje na Suécia 40% dos melanomas diagnosticados são *in situ* (em 1996 este número era de 20%).⁴

Existem diversas metodologias baseadas na dermatoscopia para estratificar o risco das lesões melanocíticas. O método “Chaos and Clues” (Kitler H) ou “Caos e Pistas” é um algoritmo simples para facilitar a decisão médica quanto a excisar ou não determinada lesão.³ Para lesões caóticas (assimetria de cores e estruturas), deve-se buscar pistas de malignidade³(Quadro 1 de pistas de malignidade para lesões pigmentadas caóticas). Este método mostrou sensibilidade de 90,6% e especificidade de 62,7% (malignidades) em um estudo envolvendo 463 lesões pigmentadas excisadas, das quais 29 eram melanomas.³

Analisando a dermatoscopia temos que a sensibilidade é a capacidade do método em detectar melanoma na população. Geralmente estes números são expressivos entre os diversos algoritmos, ou seja, apesar de muitas lesões benignas removidas, os melanomas passam pouco despercebidos. A especificidade é a capacidade de encontrar lesões benignas na população. Este número é expressivo porém tende a ser menor que a sensibilidade pois há muitos casos de falso positivo (considerando-se que nevus displásicos ou mesmo nevus melanocíticos podem apresentar-se de forma caótica à dermatoscopia e/ou evoluírem com assimetria de crescimento). O valor preditivo positivo referente a um exame é: “uma vez que este exame se mostrou alterado, a probabilidade de o indivíduo ser realmente doente”.⁵ Pelo mesmo motivo da especificidade seu valor tende a ser menor que o da sensibilidade e menor ainda que o da especificidade pois

no universo das lesões melanocíticas, encontrar normais é tarefa mais simples do que tentar diagnosticar um melanoma inicial considerando que neste processo evolutivo nevus, nevus displásicos e melanomas podem apresentar as mesmas características dermatoscópicas sem uma característica específica que os diferem, revelando-se neste momento a limitação da dermatoscopia apesar de sua inquestionável importância.

OBJETIVOS

Avaliar o perfil histológico de lesões melanocíticas de risco excisadas, baseadas nos padrões clínicos, história clínica e método dermatoscópico.

MÉTODOS

Estudo realizado no Serviço de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil, de Janeiro de 2017 a Dezembro de 2018, no qual foram avaliadas 62 lesões suspeitas de melanoma.

Estudo epidemiológico retrospectivo contando com análise de informações contidas em tabela EXCEL de lesões melanocíticas suspeitas com descrição clínica, dermatoscópica e resultados histológicos. Análise de prontuários da Policlínica da UMC. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e pesquisa da UMC; número CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) é 60657516.0.0000.5497. Foram analisados dados de adultos portadores de lesões melanocíticas de risco da UMC durante os anos de 2017 e 2018. A descrição clínica e a dermatoscopia foram os critérios utilizados para se optar pela exérese. Neste período diversos algoritmos dermatoscópicos foram utilizados mas principalmente o “Chaos and Clues” ou “Caos e Pistas” (ano de 2018) portanto procuramos padronizar este estudo adaptando as outras descrições dermatoscópicas aos elementos deste que foi o método mais praticado. A avaliação dos resultados foi realizada a partir da correlação com os laudos histológicos.

As lesões foram registradas em banco de dados com as seguintes informações: hipótese diagnóstica, idade, sexo e topografia da lesão. Após essa etapa foi realizada a comparação da hipótese diagnóstica (dados clínicos e dermatoscópicos) com o resultado histológico final.

QUADRO 1: Pistas dermatoscópicas de malignidade

Sinais dermatoscópicos de malignidade	
1	Linhas reticulares espessadas
2	Pontos e grumos pretos assimetricamente distribuídos (na periferia)
3	Linhas radiais; pseudópodes (segmentares)
4	Áreas sem estrutura (excêntricas)
5	Estruturas azuis ou acinzentadas
6	Linhas radiais brancas
7	Vasos polimorfos
8	Polígonos (linhas anguladas)
9	Pigmento (linhas paralelas) nas cristas epiteliais (melanoma palmo-plantar)
10	Banda de pigmento irregular (melanoma da unha)

RESULTADOS

Foram avaliadas 62 lesões de pele com hipótese diagnóstica de melanoma, sendo 24 homens (38,7%) e 38 mulheres (61,3%) com média de idade de 56 anos (Tabela 1).

A localização corporal com mais lesões biopsiadas foi o tronco com 30,6 % dos casos conforme mostra a tabela 2.

TABELA 1 : Gênero

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida
Feminino	38	61,3	61,3
Masculino	24	38,7	38,7
Total	62	100,0	100,0

TABELA 2 : Localização grande área

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida
Torax e dorso	19	30,6	30,6
Cabeça e pescoço	12	19,4	19,4
Membros inferiores	10	16,1	16,1
Palmo-plantar	11	17,7	17,7
Membros superiores	8	12,9	12,9
Não informado	2	3,2	3,2
Total	62	100,0	100,0

TABELA 3 : Achados dermatoscópicos

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida
"2"	16	25,8	25,8
"4"	10	16,1	16,1
"1"	5	8,1	8,1
2 e 4	5	8,1	8,1
Sem descrição dermatoscópica	4	6,5	6,5
"3"	3	4,8	4,8
"8"	3	4,8	4,8
"5"	2	3,2	3,2
"7"	2	3,2	3,2
2 e 5	2	3,2	3,2
"10"	1	1,6	1,6
"9"	1	1,6	1,6
2 e 4 e 7	1	1,6	1,6
2 e 4 e 8	1	1,6	1,6
3 e 4	1	1,6	1,6
3 e 5	1	1,6	1,6
3 e 7	1	1,6	1,6
4 e 5	1	1,6	1,6
5	1	1,6	1,6
5 e 8	1	1,6	1,6
Total	62	100,0	100,0

A dermatoscopia revelou maior proporção de lesões com padrão de pontos e grumos assimetricamente distribuídos em 25,8% dos casos, seguido por áreas sem estrutura (16,1%) de acordo com a tabela 3.

Quanto aos resultados histológicos (diagnósticos definitivos), os nevos melanocíticos foram as lesões mais encontradas (37,1%) e os melanomas surgem em seguida com 19,4% dos casos (tabela 4).

TABELA 4 : Resultados histológicos

	Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida
Nevo Melanocítico	23	37,1	37,1
Melanoma	12	19,4	19,4
Nevo displásico	11	17,7	17,7
Outros	10	16,1	16,1
Nevo Azul	4	6,5	6,5
Nevo de Reed	2	3,2	3,2
Total	62	100,0	100,0

TABELA 5 : Pistas de malignidade X Melanoma

Pistas de malignidade	n° de ocorrências
"2"	3
"3"	2
"10"	1
"4"	1
"8"	1
2 e 4	1
3 e 7	1
5	1
Sem descrição dermatoscópica	1
"1"	0
"5"	0
"7"	0
"9"	0
2 e 4 e 7	0
2 e 4 e 8	0
2 e 5	0
3 e 4	0
3 e 5	0
4 e 5	0
5 e 8	0
Total	12

Cálculo do valor preditivo positivo (VPP)

VPP = Verdadeiros positivos / Verdadeiros positivos + Falso positivos

VPP = 12 / 12 + 50

VPP = 12 / 62

VPP = 19,35

Dos casos confirmados de melanoma a ordem de frequência do achado 2 (tabela da Introdução) coincidiu com as exéreses gerais, ou seja, foi o mais encontrado, seguido das linhas radiais/ pseudópodes (2 casos) (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A dermatoscopia é um instrumento de grande importância para triagem de diagnósticos de risco: baixo, moderado, elevado, critérios que podem ser utilizados para lesões melanocíticas e não melanocíticas. O conhecimento dos padrões que permitem tal estratificação define uma conduta adequada diante do paciente.

O estudo em questão avaliou pacientes com lesões supostamente melanocíticas (cl clinicamente suspeitas de melanoma ou nevóides), com risco moderado ou elevado para melanoma. Foram considerados na decisão pela exérese: história pessoal ou familiar de melanoma, história clínica, aspecto clínico (ABCD) e múltiplos nevos, definindo o paciente de risco.

O padrão “Caos e pistas” dermatoscópico contribui para a decisão mais invasiva em casos duvidosos. Quanto maior o número de padrões (caos dermatoscópico) maior a probabilidade de melanoma. Entretanto muitas vezes um único padrão dentre as pistas de malignidade (tabela de pistas de malignidade) pode já representar um melanoma (geralmente inicial: precocidade diagnóstica sendo grande objetivo frente a pacientes de risco ou não necessariamente de risco). Isto é o que nota-se na tabela 5: liderança de casos de melanoma com apenas 1 padrão (que é uma pista de malignidade): pontos e grumos assimetricamente distribuídos.

É evidente o grande número de lesões benignas excisadas (nevos melanocíticos), demonstrando que apesar da somatória de dados que confirmam risco, estes não definem diagnóstico, que é essencialmente histológico. Carrera C *et al* ao comparar algoritmos de ensino dermatoscópicos encontraram níveis modestos de acurácia diagnóstica.⁶ Neste estudo o “Check list de 3 pontos” apresentou a menor sensibilidade (68,9%). Já o método de Menzies apresentou ao mesmo tempo a maior sensibilidade e a menor especificidade (95,1% e 24,8% respectivamente). A “regra do ABCD” mostrou-se com a maior especificidade (59,4%), maior que a do método “Chaos and Clues” (40,2%). Deduz-se

destes últimos números a grande quantidade de falso-positivos encontrada. Considera-se também o viés da experiência clínica de quem faz a dermatoscopia.⁴

Devemos considerar dentre outros fatores a interação entre o dermatologista e o patologista para que em lesões com alta suspeição se faça uma revisão de lâminas mais acurada. O viés da histopatologia se torna mais evidente quando não se conhece o patologista que lauda a lâmina e mais do que isso, diversos patologistas analisam as amostras do estudo⁴ em questão, sendo a subjetividade interpatologistas uma limitação deste estudo.

Nota-se nesta amostra elevada frequência de nevo azul / nevo de Reed que têm aspectos dermatoscópicos (pistas) em comum ao melanoma invasivo (áreas sem estruturas azuladas ou enegrecidas em ambos e pseudópodes periféricos no caso dos nevos de Reed).

Ressalta-se que não incluímos na amostragem lesões supostamente benignas excisadas tampouco fizemos um teste de imagens dermatoscópicas com avaliações médicas deste serviço para quantificarmos a sensibilidade e a especificidade pois não temos o número possível de falsos-negativos da dermatoscopia. Sabe-se que melanomas muito recentes podem não ser discerníveis de nevos, daí a importância de seguimentos precoces em pacientes de risco ou ainda de exéreses em casos de dúvida.⁷

No presente estudo encontrou-se um valor preditivo positivo (VPP) de 19,35% para o diagnóstico de melanoma. No estudo de Ahnlide I⁷, encontrou-se um VPP de 51% para 108 lesões melanocíticas excisadas. Este mesmo estudo ainda menciona Heal *et al*, com um VPP de 33,3%, mas ressalta que a prevalência de melanoma (resultados de Suécia e Austrália, respectivamente) tende a elevar este número.

CONCLUSÃO

Neste estudo envolvendo 62 lesões de risco clínico e dermatoscópico foram encontrados 12 casos de melanoma, ou seja, valor preditivo positivo de 19,35%. Seguimentos dermatoscópicos rigorosos e formação de escalas de risco podem ser alternativas para otimizar o critério de exéreses. Por outro lado, diante da magnitude da evolução de um melanoma, deixar de fazer um diagnóstico precoce pode ser fatal para o paciente. ●

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma; Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor SC, et al. Early detection of melanoma: Reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(4):717-23.
2. Antonio JR, Soubhia RMC, D'Avila SCGP, Caldas AC, Trídico LA, Alves FT. Correlation between dermoscopic and histopathological diagnoses of atypical nevi in a dermatology outpatient clinic of the Medical School of São José do Rio Preto, SP. *An Bras Dermatol*. 2013;88(2):199-203.
3. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermatoscopy in routine practice - 'chaos and clues'. *Aust Fam Physician*. 2012; 41(7):482-7.
4. Ahnlide I, Bjelerupp M, Nilsson F, Nielsen K. Validity of ABCD rule of dermoscopy in clinical practice. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(3):367-72.
5. Kawamura T. Interpretação de um teste sob a visão epidemiológica: eficiência de um teste. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79(4):437-41.
6. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate Nevi from Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(7):798-806.
7. Ahnlide I, Bjelerupp M. Accuracy of clinical skin tumour diagnosis in a dermatological setting. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(3): 305-8.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Luísa Saccaro |  ORCID 0000-0003-0195-0537

Análise estatística, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Carolina Zárate |  ORCID 0000-0001-5737-356X

Análise estatística, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Rodolfo Alves Lopes |  ORCID 0000-0001-5560-2453

Elaboração e redação do manuscrito, Revisão crítica do manuscrito.

André Cesar Antiori Freire Pessanha |  ORCID 0000-0001-9806-4245

Análise estatística, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, análise e interpretação dos dados.

Artigo Original

Autores:

Gabriela Momente Miquelin¹
Mariana Morais Tavares Colferai¹
Denise Steiner¹

¹ Departamento de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Correspondência:

Gabriela Momente Miquelin
R. Dom Antônio Cândido de Alvarenga, 170 - Centro
08780-070 - Mogi das Cruzes (SP), Brasil
E-mail: gabi.mique@gmail.com

Data de recebimento: 12/04/2019

Data de aprovação: 15/05/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



Estudo comparativo do uso da minociclina sistêmica versus corticoterapia sistêmica no tratamento de vitiligo em atividade

Comparative study on the use of systemic minocycline versus systemic corticosteroid therapy in the treatment of active vitiligo

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121388>

RESUMO

Introdução: Vitiligo é uma doença cutânea adquirida crônica, que evolui com despigmentação. O controle da atividade da doença é um desafio terapêutico. Os corticosteroides sistêmicos, em uso diário ou sob a forma de pulsos, constituem o tratamento mais utilizado para a doença.

Objetivo: Avaliar o efeito da minociclina no controle sobre a atividade do vitiligo em comparação ao corticosteroide.

Métodos: Ensaio clínico randomizado com 16 pacientes com vitiligo vulgar em atividade, distribuídos em dois grupos: Grupo MINO - minociclina 100mg/dia, via oral, por três meses; e Grupo CORT - prednisolona 0,3mg/kg/dia, via oral, por dois meses e 0,15mg/kg/dia no terceiro mês. Os pacientes foram avaliados antes e depois do tratamento por registros fotográficos e avaliação das pontuações obtidas pelo escore VIDA (escore de atividade da doença vitiligo).

Resultados: De acordo com os registros fotográficos, houve controle da atividade do vitiligo em 100% dos pacientes do Grupo MINO em comparação a 60% do Grupo CORT. Na comparação para o escore VIDA, notou-se diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos; porém, constatou-se que a redução foi maior no Grupo MINO, evidenciando maior efetividade da minociclina no controle da atividade do vitiligo.

Conclusões: Este estudo demonstrou a eficácia da minociclina no controle do vitiligo em atividade em comparação a um esquema de corticoterapia sistêmica. Estudos adicionais devem ser realizados para confirmar sua eficácia.

Palavras-chave: Vitiligo; Minociclina; Prednisolona

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is a chronic acquired skin disease, which evolves with depigmentation. The control of disease activity is a therapeutic challenge. Systemic corticosteroids, in daily use or in pulse doses, are the most used treatment for the disease.

Objective: To evaluate the effect of minocycline on the control over vitiligo activity compared with the corticosteroid therapy.

Methods: Randomized clinical trial with 16 active vitiligo vulgaris patients, divided into two groups: MINO group: minocycline 100mg/day, orally, for three months; and CORT group: prednisolone 0.3mg/kg/day, orally, for two months, and 0.15 mg/kg/day in the third month. The patients were evaluated before and after the treatment by photographic records and evaluation of the scores obtained by the VIDA score (vitiligo disease activity score).

Results: According to the photographic records, there was control of vitiligo activity in 100% of patients in the MINO group compared with 60% in the CORT group. In the comparison using the VIDA score, we noticed a statistically significant difference for both groups; however, we found that the reduction was greater in the MINO group, evidencing more effectiveness of minocycline in controlling the vitiligo activity.

Conclusion: This study demonstrated the efficacy of minocycline in the control of active vitiligo compared with a systemic corticosteroid regimen. Additional studies should be performed to confirm its efficacy.

Keywords: Vitiligo; Minocycline; Prednisolone

INTRODUÇÃO

Vitiligo é uma doença cutânea adquirida crônica, que evolui com despigmentação da pele,^{1,2} sem diferença entre raça, gênero ou idade.^{3,4,5} A média de idade de aparecimento da doença é ao redor dos 20 anos.¹

As manifestações clínicas incluem máculas acrômicas que, inicialmente, podem se apresentar hipocrômicas, circundadas por pele de aspecto são ou discretamente eritematoso/hipercrômico. Acometem, geralmente, áreas fotoexpostas, como face, dorso de mãos, tórax superior e regiões periorificiais, além de pelos (leucotríquia), principalmente os pubianos, sobrancelhas e cílios.^{1,3,4,6} As lesões tendem a exibir crescimento centrífugo, podendo acometer qualquer sítio cutâneo, inclusive mucosas. O trauma local (agudo ou crônico) pode desencadear o surgimento de lesões características de vitiligo em pele previamente não acometida (fenômeno isomórfico ou Köebner).^{3,6}

A etiologia exata ainda não é claramente definida, porém acredita-se na influência de fatores imunológicos, neurológicos, bioquímicos e genéticos, com destaque para os últimos avanços nos estudos genômicos.^{3,4,7,8,9}

É importante avaliar se o vitiligo é estável ou progressivo, tendo em vista que as estratégias de manejo diferem em cada caso. Considera-se vitiligo estável a doença sem progressão por um período de um ano ou mais^{10,11} e, se está em evolução, é considerada em atividade. Existem controvérsias de acordo com a referência consultada.

O tratamento do vitiligo deve ser individualizado, dependendo da extensão e evolução do quadro e da atividade da doença.

As informações disponíveis sobre terapêutica sistêmica do vitiligo são limitadas.¹² Recentemente, o estresse oxidativo epidérmico foi documentado nos pacientes portadores de vitiligo, postulando-se que um dano mediado por radicais livres atua como um evento patogênico inicial na degeneração de melanócitos.¹³

Como uma das possíveis formas de tratamento sistêmico sob estudo atualmente, a minociclina, antimicrobiano da classe das tetraciclina, além da sua ação antimicrobiana já bem estabelecida, possui efeitos anti-inflamatório e antioxidante.¹⁴ O seu mecanismo de ação não foi completamente elucidado, mas compreende a inibição de radicais livres e a produção de citocinas, interferência na síntese proteica, modulação da ação de metaloproteinases e ação antiapoptótica. Há evidência quanto a segurança e eficácia em seu uso na dose de 100mg ao dia por três meses.¹⁴

Em um estudo, Song *et al*¹⁵ demonstraram que a minociclina pode poupar os melanócitos do estresse oxidativo *in vitro*. Concluiu-se, neste estudo, que esta droga protege os melanócitos contra a apoptose induzida por H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) *in vitro*.¹⁵

Em um estudo prospectivo envolvendo 32 pacientes, Parsad e Kanwar¹⁴ mostraram a eficácia da minociclina na dose de 100mg/dia em controlar atividade da doença no vitiligo. Outro estudo prospectivo mais recente, envolvendo 50 pacientes, concluiu que a dexametasona em minipulsos orais e a minociclina

oral são medicamentos eficazes para controlar a atividade no vitiligo.¹³

Com efeito, os corticosteroides tópicos e sistêmicos constituem, atualmente, o tratamento convencional para o vitiligo em atividade. Corticosteroides administrados sistemicamente, de uso diário ou sob a forma de pulsos, mostram-se eficientes no controle da atividade da doença.¹⁶ Seu uso é embasado na teoria fisiopatogênica da autoimunidade do vitiligo¹⁷, tendo diversos estudos demonstrando sua eficácia.^{16,18,19,20,21,22}

Entretanto, a administração de corticosteroides sistêmicos por períodos prolongados pode causar efeitos colaterais inaceitáveis. Em pacientes com vitiligo extenso ou de rápida propagação, a terapia em minipulso oral com betametasona foi relatada por Pasricha e Khaitan¹⁶ para minimizar os efeitos colaterais. Com a administração de uma dose única de 5mg de betametasona/dexametasona por via oral após o café da manhã, em dois dias consecutivos por semana, os autores reportaram a repigmentação em 80% e o controle da progressão da doença em 89% de 40 pacientes portadores de vitiligo, sem efeitos colaterais graves.^{16,21}

Outros estudos mostraram a eficácia do uso da prednisona oral em baixas doses no controle da atividade do vitiligo. Utilizando-se uma dosagem diária de prednisona oral de 0,3mg/kg de peso corporal, o tratamento a longo prazo foi possível, e os efeitos colaterais foram mantidos ao mínimo.^{18,21}

O objetivo deste ensaio clínico randomizado e aberto realizado em pacientes com diagnóstico clínico de vitiligo vulgar em atividade foi comparar o efeito da minociclina sobre a atividade do vitiligo com o tratamento convencional, que é o corticosteroide sistêmico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Escore VIDA

Utilizado pela primeira vez no estudo de Njoo *et al* em 1999¹¹, o escore de atividade da doença vitiligo (VIDA) consiste em uma escala que considera a presença de novas lesões e/ou a expansão de lesões existentes e o período de evolução. Baseada nos próprios relatos do paciente, a pontuação VIDA constitui-se por um total de seis pontos, sendo: escore VIDA +4: atividade com duração de seis semanas ou menos; escore +3: atividade com duração de seis semanas a três meses; escore +2: atividade com duração de três a seis meses; escore +1: atividade com duração de seis a 12 meses; escore 0: estável por um ano ou mais; escore -1: estável com repigmentação espontânea por um ano ou mais. Quanto mais baixa a pontuação VIDA, menor a atividade do vitiligo.¹⁰

População

Foram convidados a participar do estudo 25 pacientes. Destes, 16 apresentaram os critérios de elegibilidade e foram incluídos. Foram elegíveis homens e mulheres, entre 14 e 65 anos de idade, com diagnóstico clínico de vitiligo vulgar em atividade, definido como escore de atividade da doença vitiligo (VIDA¹¹) com pontuação de +3/+4; independentemente da duração de terapia anterior, aptos e dispostos a cumprir toda a programação e

os requisitos de visita, tratamento e avaliação, também capazes de compreender e fornecer consentimento informado por escrito.

Nenhum dos pacientes apresentava história de comorbidade descompensada; imunossupressão; fotossensibilidade anormal; câncer ativo; infecção vigente; colagenoses e hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral). Foram excluídos também gestantes, lactantes e mulheres com intenção de engravidar durante o curso do estudo; pacientes em uso de medicamentos imunossupressores; em uso concomitante de outros antimicrobianos ou que apresentassem hipersensibilidade reconhecida às tetraciclina.²³ Não foram admitidos pacientes participantes de outro estudo envolvendo droga ou outro dispositivo nos três meses anteriores ou durante a inscrição neste estudo.

Foi realizada anamnese e exame clínico, incluindo informações como idade de início do vitiligo, duração da doença, presença de história familiar ou qualquer outra doença associada, fatores desencadeantes (emocionais, físicos ou medicamentosos), avaliação da porcentagem da superfície corpórea acometida e presença de envolvimento das mucosas e dos pelos.

Aos pacientes que receberam terapia tópica ou sistêmica para o vitiligo, foi dado um período de *wash-out* de duas e de quatro semanas, respectivamente, antes da inclusão no estudo.

O protocolo deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Mogi das Cruzes (SP) (CAAE 57065116.0.0000.5497).

Randomização e intervenção

Aleatoriamente, os 16 pacientes selecionados foram sorteados para comporem um dos dois grupos de tratamento, sendo 11 para o Grupo MINO e cinco para o CORT, definidos como:

Grupo MINO - Pacientes que receberam minociclina 100mg/dia, via oral, por três meses.

Grupo CORT - Pacientes que receberam prednisolona 0,3mg/kg/dia, via oral, durante dois meses e 0,15mg/kg/dia no terceiro mês de tratamento.

Nenhuma terapia tópica ou fototerapia foi permitida durante o período do estudo.

Desfechos

Os pacientes foram acompanhados por três meses, sendo avaliados no momento basal, após quatro semanas para averiguar a aderência ao tratamento e após 12 semanas.

No momento basal e no término do tratamento, após 12 semanas, foram realizados registros fotográficos em estúdio, com câmera fotográfica Lumix Panasonic, com imagens tanto integrais do corpo dos pacientes em estudo quanto de cada lesão de vitiligo.

Os desfechos avaliados foram:

1) Avaliação da atividade da doença, a partir do julgamento objetivo dos registros fotográficos comparativos pré e pós-tratamento, por dois examinadores médicos, de maneira cega, para determinar a estabilização ou não após um dos tratamentos. O teste de concordância entre os dois especialistas não mostrou qualquer diferença em termos de resultados.

Avaliaram-se cada lesão isolada quanto à sua expansão e

o quadro cutâneo de uma forma global quanto ao aparecimento de novas lesões, classificando-se o resultado como: -Estável - para estabilização do vitiligo e -Instável - para ausência de estabilização. Ainda, avaliou-se a presença ou ausência de repigmentação nos grupos em estudo;

2) Avaliação da atividade da doença com base em relação dos pacientes, por meio do questionário VIDA¹¹ aplicado no momento basal e na 12ª semana pós-tratamento.

Metodologia de análise de dados

Foram utilizados, na análise estatística dos resultados, os seguintes testes: Teste de Wilcoxon, Teste de Mann-Whitney, Teste de Igualdade de Duas Proporções, Teste Exato de Fisher, Intervalo de Confiança para Média, P-valor. Optou-se pela utilização de testes não paramétricos, pois o conjunto de dados possuía uma baixa amostragem (inferior a 30 sujeitos). Nesta análise estatística, foram utilizados os softwares: SPSSV20, Minitab 16 e Excel Office 2010.^{24, 25, 26}

RESULTADOS

Dos 16 pacientes selecionados para o estudo, o número total de indivíduos que completou o tratamento proposto para o Grupo MINO foi de 11 pacientes; e, para o Grupo CORT, cinco pacientes. Um participante que tenha concluído o estudo é definido como um paciente inscrito em conformidade com os critérios de inclusão/exclusão e que tenha comparecido à visita inicial, à visita de acompanhamento e à visita imediatamente após o término do tratamento.

Foi definido para este trabalho um nível de significância de 0,05 (5%). Todos os intervalos de confiança ao longo do trabalho foram construídos com 95% de confiança estatística.

A média de idade dos pacientes do Grupo MINO foi de 42,6 anos e a do Grupo CORT foi de 36,4 anos. Verificou-se que, em ambos os grupos, a variabilidade das idades foi baixa porque o coeficiente de variação foi menor que 50%, demonstrando que os dados são homogêneos.

A distribuição percentual de gênero masculino e feminino entre os grupos de estudo foi de: no Grupo MINO, 81,8% de participantes do gênero feminino e 18,2% do gênero masculino; no Grupo CORT, 60% de participantes do gênero feminino e 40% do gênero masculino.

Após três meses de tratamento, pela análise dos registros fotográficos comparativos pré e pós-tratamento, realizada por dois examinadores médicos de maneira cega, verificou-se que houve controle da atividade do vitiligo em 100% dos pacientes do Grupo MINO. No Grupo CORT, por sua vez, 60% dos pacientes evoluíram com controle de atividade (Gráfico 1).

Em relação à análise do escore VIDA, notou-se diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos no que diz respeito ao controle do vitiligo quando comparados os momentos pré e pós-tratamento. No grupo MINO, a média de pontuação foi reduzida de 3,27 para 1,64 (p-valor=0,002), enquanto no Grupo CORT reduziu-se de 3,60 para 3,20 (p-valor=0,157) (Gráfico 2). Essa análise foi feita por grupo, utilizando-se o teste de Wilcoxon.

Analisaram-se também os grupos no ganho, ou seja, na diferença simples entre a média dos resultados de pós menos pré-tratamento dos dados do questionário VIDA, utilizando-se o teste de Mann-Whitney e concluindo-se existir diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A redução, porém, foi maior no Grupo MINO com -1,64 contra -0,40 do Grupo CORT (p -valor=0,004), evidenciando maior efetividade da minociclina no controle da atividade do vitiligo nesse grupo de pacientes (Gráfico 3).

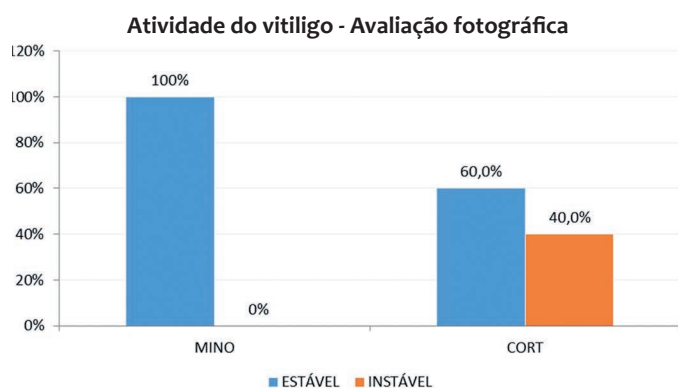


GRÁFICO 1: Atividade do vitiligo: avaliação dos registros fotográficos após o tratamento

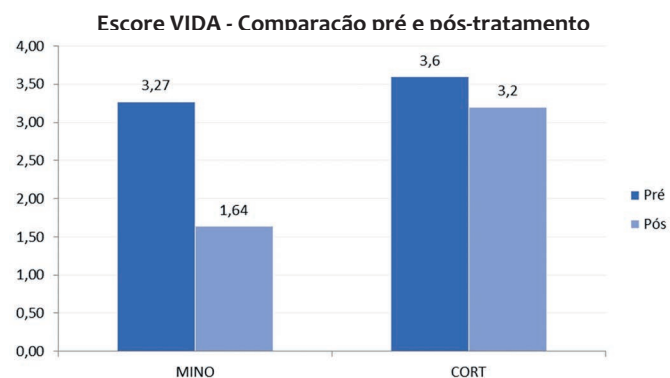


GRÁFICO 2: Comparação pré e pós-tratamento por grupo para o escore VIDA

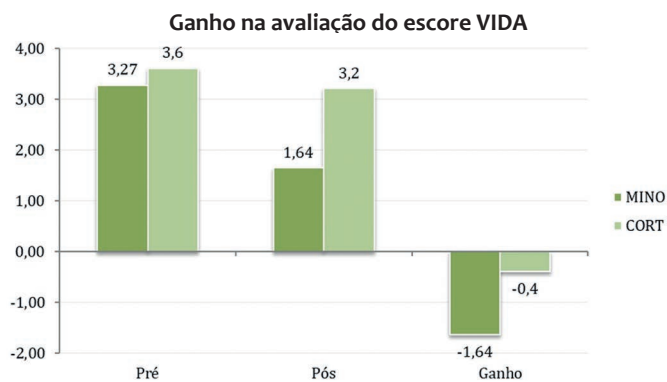


GRÁFICO 3: Ganho = comparação da diferença simples de pós e pré-tratamento na avaliação do escore VIDA entre os grupos

Em alguns pacientes do Grupo MINO, além da estabilização do vitiligo, notou-se repigmentação ao final do terceiro mês de tratamento, como exemplificado nas figuras 1 e 2.

A tabela 1 mostra a distribuição com relação à repigmentação entre os Grupos MINO e CORT, evidenciando, como dado adicional, ao final do tratamento com minociclina, repigmentação em 54,5% dos pacientes em comparação a 20% do grupo em uso de prednisolona.

Nenhum paciente cursou com efeitos colaterais graves durante o estudo, sendo que estes foram mais frequentemente atribuídos ao uso da corticoterapia. Apenas dois dos 11 pacientes referiram efeitos colaterais associados ao uso da minociclina (corrimento vaginal e vertigem), como mostra a tabela 2.

DISCUSSÃO

Vitiligo é um distúrbio de despigmentação da pele, resultante de uma perda seletiva de melanócitos. Ambos os sexos são igualmente afetados, e não há diferenças aparentes nas taxas de ocorrência de acordo com fototipo ou raça.²⁷

É uma doença complexa, associando aspectos genéticos e fatores ambientais a alterações metabólicas e imunes.²⁷

Visando ampliar o arsenal terapêutico, o presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito da minociclina sobre a atividade

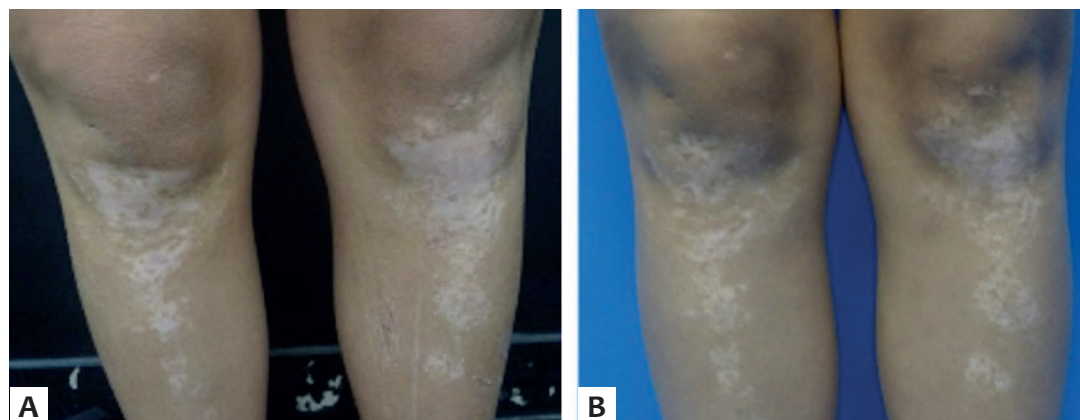


FIGURA 1: (A) Pré e (B) pós-tratamento com minociclina

do vitiligo em comparação ao tratamento convencional, que é o corticosteroide.

A minociclina possui um amplo repertório de ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras em adição ao seu efeito antimicrobiano já bem caracterizado.¹⁴ Seu mecanismo de ação é complexo e ainda não completamente compreendido, incluindo a inibição da produção de radicais livres e de citocinas, interferência na síntese proteica, modulação da ação de metaloproteínas e ação antiapoptótica.¹⁴ Tanto o estresse oxidativo quanto a apoptose mostraram desempenhar um papel significativo na patogênese do vitiligo. Assim, a minociclina oferece uma abordagem potencialmente poderosa para controlar a atividade da doença.¹⁴

Em estudo anterior, Parsad e Kanwar¹⁴ avaliaram a eficácia da minociclina 100mg uma vez por dia em 32 pacientes. O estudo mostrou um controle na progressão da doença em 29/32 pacientes e apenas três pacientes apresentaram desenvolvimento de novas lesões e/ou aumento das lesões existentes. Dez pacien-

tes apresentaram interrupção da despigmentação após quatro semanas de tratamento. Ainda, sete pacientes apresentaram repigmentação de moderada a marcada.

Recentemente, Singh *et al*¹³ realizaram um estudo randomizado controlado para avaliar a eficácia da terapia com minipulsos orais de dexametasona *versus* terapia com minociclina oral em pacientes com vitiligo vulgar ativo. Observaram que, dos 25 pacientes do grupo minociclina, apenas seis (24%) desenvolveram lesões novas durante 24 semanas de seguimento, enquanto que no grupo minipulso oral de dexametasona apenas três (12%) pacientes apresentaram atividade de doença. Esses resultados no grupo minociclina foram comparáveis aos observados no estudo anterior de Parsad e Kanwar.¹⁴

O presente estudo demonstrou que em ambos os tratamentos instituídos, tanto o Grupo MINO quanto o Grupo CORT apresentaram controle na atividade do vitiligo com significância estatística avaliada por meio do questionário VIDA. Contudo, comparando-se os grupos em cada momento do tratamento (pré e pós) e avaliando-se também o ganho (diferença simples entre a média dos resultados de pós menos pré- tratamento do escore VIDA), observou-se a existência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados, apontando para melhores efeitos no tratamento com minociclina do que com corticosteroide.

Analisando-se as variáveis repigmentação e estabilização do vitiligo nos grupos de tratamento, notou-se não haver relação estatística entre os dados, ou seja, são variáveis independentes.

Os efeitos colaterais observados foram, de forma descritiva, no grupo MINO: um paciente com corrimento vaginal e um paciente com vertigem; e, no CORT: três dos cinco pacientes referiram efeitos colaterais, sendo edema em dois pacientes e epigastralgia em um deles. Estudos com uma amostra mais significativa podem ser necessários para melhor evidenciar o resultado do uso da minociclina oral no tratamento do vitiligo.

Assim, o uso da minociclina como potencial medicação para controle do vitiligo em atividade seria uma opção terapêutica com efeitos colaterais menos severos em comparação ao uso de corticosteroides sistêmicos por período prolongado.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a eficácia da minociclina no controle do vitiligo em atividade em comparação ao tratamento já consagrado com corticoterapia sistêmica, com efeito de controle de atividade já bem estabelecido. De acordo com o julgamento dos registros fotográficos comparativos antes e depois de três meses de tratamento, houve controle da atividade do vitiligo em 100% dos pacientes do Grupo MINO, enquanto no Grupo CORT o controle da atividade foi de 60%.

Em relação ao escore VIDA, notou-se diferença estatisticamente significativa para ambos os grupos no controle da doença; porém, constatou-se que a redução foi maior no Grupo MINO, evidenciando maior efetividade da minociclina no controle da atividade do vitiligo. Estudos controlados adicionais devem ser realizados para confirmar sua eficácia. ●

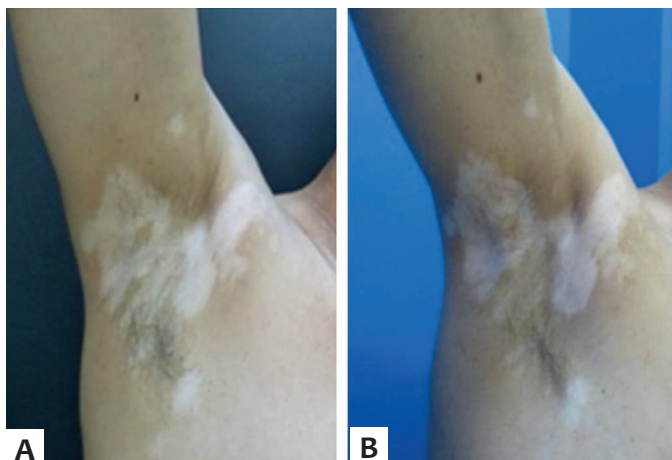


FIGURA 2: (A) Pré e (B) pós-tratamento com minociclina

TABELA 1: Distribuição de “repigmentação”

Repigmentacao	Grupo MINO		Grupo CORT	
	N	%	N	%
Não	5	45,5%	4	80%
Sim	6	54,5%	1	20%
P-valor	0,670		0,058	

TABELA 2: Distribuição de “efeitos colaterais”

Efeitos colaterais	Grupo MINO			Grupo CORT		
	N	%	P-Valor	N	%	P-Valor
Corrimento vaginal	1	9,1%	0,114	0	0%	0,114
Edema	0	0,0%	0,490	1	20%	0,490
Edema de face e abdome	0	0,0%	0,490	1	20%	0,490
Epigastralgia	0	0,0%	0,490	1	20%	0,490
Vertigem	1	9,1%	0,114	0	0%	0,114
Nao	9	81,8%	Ref.	2	40%	Ref.

REFERÊNCIAS

- Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner TA. Vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2004;79(3):335-51.
- Amer AA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol*. 2016;55(6):608-14.
- Tarlé RG, Nascimento LM, Mira MT, Castro CC. Vitiligo-part 1. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):461-70.
- Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol*. 2011;38(5):419-31.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3th ed. São Paulo: Editora Artes Médicas; 2007.
- Bellet JS, Prose NS. Vitiligo in children: a review of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *An Bras Dermatol*. 2005;80(6):631-6.
- Silva CMR, Pereira LB, Gontijo B, Ribeiro GB. Childhood vitiligo: clinical and epidemiological characteristics. *An Bras Dermatol*. 2007;82(1):47-51.
- Karsli N, Akcali C, Ozgoztasi O, Kirtak N, Inaloz S. Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo with special emphasis on the antioxidant action of narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Int Med Res*. 2014;42(3):799-805.
- Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
- Dicle O. Assessment Methods in Vitiligo. *J Pigment Disord* 2015;02:160.
- Njoo MD, Das PK, Bos JD, Westerhof W. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999;135(4):407-13.
- Bacigalupi RM, Postolova A, Davis RS. Evidence-Based Non-Surgical Treatments for Vitiligo: A review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(4):217-37.
- Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(1):29-35.
- Parsad D, Kanwar A. Oral Minocycline in the treatment of vitiligo - A preliminary study. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):305-7.
- Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂- induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. 2008;22(1):9-16.
- Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol*. 1993;32(10):753-7.
- Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:63-8.
- Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol*. 1999;38(7):546-50.
- Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):814-7.
- Kanwar AJ, Dhar S, Dawn G. Oral minipulse therapy in vitiligo. *Dermatology*. 1995;190(3):251-2.
- Banerjee K, Barbhuiya JN, Ghosh AP, Dey SK, Karmakar PR. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(2):135-7.
- Marchioro HZ, Zunino MMB, Viesi JMZ, Cerci FB, De Castro CCS. Treatment of developing vitiligo with oral mini-pulse of Dexamethasone. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4(3):284-7.
- Cloridrato de minociclina. Rio de Janeiro: Ranbaxy Farmacêutica Ltda., [2014]. Bula de remédio.
- Spiegel MR, *Estatística Coleção Schaum*, 3. ed. São Paulo: Editora Afiliada, 1993.
- Vieira S. *Bio Estatística Tópicos Avançados*, 2. ed. Rio de Janeiro: Campus, 2004.
- Vieira S. *Introdução à Bioestatística*, Rio de Janeiro: Campus, 1991.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Gabriela Momente Miquelin |  ORCID 0000-0002-8247-321X

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

Mariana Morais Tavares Colferai |  ORCID 0000-0002-1667-4988

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propeidética e/ou terapêutica de casos estudados.

Denise Steiner |  ORCID 0000-0001-6450-9234

Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Artigos Originais

Autores:

Clarissa Prieto Herman Reinehr¹
Célia Luiza Petersen Vitello Kalil¹
Laura de Mattos Milman¹
Christine Chaves²

¹ Clínica Célia Kalil, Porto Alegre (RS), Brasil.

² Farmatec Farmácia de Manipulação, Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Clarissa Prieto Herman Reinehr
R. Félix da Cunha, 1009/401
Floresta
90570-001 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: cla.reinehr@gmail.com

Data de recebimento: 20/03/2019

Data de aprovação: 13/06/2019

Trabalho realizado na Clínica Célia Kalil, Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



Sérum anidro fluido como veículo para formulações de *drug delivery*: resultados do teste de esterilidade para crescimento bacteriano e fúngico

Anhydrous fluid serum as vehicle for drug delivery formulations: sterility test results for bacterial and fungal growth

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121340>

RESUMO

Introdução: A entrega tópica de medicamentos é essencial na Dermatologia. Devido à dificuldade de permeação do estrato córneo, as técnicas de *drug delivery* vêm recebendo destaque. O uso de formulações não específicas para este fim nos faz atentar para possíveis efeitos adversos e para a segurança microbiológica destas formulações.

Objetivo: Avaliar crescimento bacteriano e fúngico no sérum anidro fluido por meio do teste de esterilidade simples.

Materiais e métodos: O teste de esterilidade simples foi realizado em um sérum anidro contendo ativos lipofílicos e hidrofílicos. Este teste foi realizado três meses após a manufatura do produto.

Resultados: A formulação estudada foi aprovada no teste de esterilidade simples realizado três meses após a manufatura do produto, mesmo sem uso de conservantes na formulação. A formulação em estudo foi aprovada no teste de esterilidade possivelmente devido ao fato de o veículo sérum ser de origem mineral e anidra, características que não favorecem a proliferação de micro-organismos.

Conclusões: Embora somente o veículo contando ativos específicos tenha sido testado, os resultados deste estudo são promissores e demonstram a necessidade de estudos futuros que englobem de forma mais ampla o assunto.

Palavras-chave: Vias de administração de medicamentos; Farmacopeia brasileira; Creme para a pele

ABSTRACT

Introduction: Topical delivery of drugs is essential in Dermatology. Due to the difficulty of permeation of the stratum corneum, drug delivery techniques have been highlighted. The use of non-specific formulations for this purpose makes raises the concern of possible adverse events and the microbiological safety of these formulations.

Objective: To assess bacterial and fungal growth in anhydrous fluid serum through simple sterility test.

Materials and methods: The simple sterility test was performed on an anhydrous serum containing lipophilic and hydrophilic active substances. This test was performed three months after the manufacture of the product.

Results: The formulation studied was approved in the simple sterility test conducted three months after the manufacture of the product, even without the use of preservatives in the formulation.

Discussion: The assessed formulation was approved in the sterility test possibly due to the fact that the serum vehicle has mineral and anhydrous origin, characteristics that do not favor the proliferation of microorganisms.

Conclusions: Although only the vehicle counting specific assets has been tested, the results of this study are promising and demonstrate the need for future studies broadly encompassing this subject.

Keywords: Drug Administration Routes; Brazilian Pharmacopeia; Skin Cream

INTRODUÇÃO

A entrega tópica de medicamentos é essencial na Dermatologia a fim de, efetivamente, realizarem sua função. Os medicamentos e ativos aplicados na pele precisam penetrar e atingir sua estrutura-alvo. A função de barreira da epiderme é mantida pela dupla camada lipídica do estrato córneo, o principal fator limitante para a entrega tópica de medicamentos.¹ A penetração de fármacos através do estrato córneo intacto ocorre por difusão e, em menor grau, através de apêndices cutâneos; além disso, somente as moléculas lipofílicas menores do que 500da podem penetrá-la, e somente 1 a 5% dos medicamentos aplicados sobre a pele são efetivamente absorvidos para se tornarem biodisponíveis.² A técnica de *drug delivery* consiste em utilizar técnicas para otimizar a penetração de fármacos por meio de métodos químicos, mecânicos ou físicos.² O uso de formulações não específicas para *drug delivery* pode causar efeitos indesejáveis, tais como dermatite irritativa e alérgica, granulomas de corpo estranho e infecção cutânea.³

Muitas formulações cosméticas disponíveis no mercado contêm conservantes e aditivos químicos em sua formulação, o que as torna inadequadas para uso em *drug delivery*; além disso, pode ocorrer contaminação das formulações por micro-organismos, tornando-as não ideais para esse fim.⁴

MATERIAIS E MÉTODOS

Motivados pela demanda crescente de formulações adequadas para *drug delivery*, aplicadas imediatamente após procedimentos médicos dermatológicos, os autores desta publicação realizaram o teste de esterilidade no veículo sérum anidro, com propriedades que promovem a entrega da medicação com segurança, contendo os seguintes ativos lipofílicos e hidrófilos: hydroxyprolisilane® 6% (promove aumento da síntese de colágeno e elastina, além de melhoria da cicatrização), MDI Complex® 4% (anti-inflamatório, reduz eritema e edema), PBR® 1% (ativo com propriedades reepitelizantes), madecassoside 0,1% (inibe uma série de citocinas inflamatórias e tem ação regenerativa, além de estimular colágeno I) e pantenol 4% (promove cicatrização e regeneração) (Tabela 1-Farmatec® Pharmacy, Porto Alegre (RS), Brasil).

A formulação foi submetida ao teste de esterilidade em relação à sua capacidade de permanecer estéril, mesmo após sua abertura, simulando o que ocorre quando a formulação é utilizada pelo médico no consultório e/ou paciente em domicílio.

Foi realizado o teste de esterilidade simples, descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (metodologia descrita no item testes 5.5.3.2 para produtos estéreis) (Pharmacontrol – laboratório de controle de qualidade, Porto Alegre (RS), Brasil). Este mesmo teste, que é realizado para formulações injetáveis e tópicas estéreis, foi realizado três meses após a fabricação da amostra. Além disso, o frasco foi aberto e utilizado durante o período de três meses para mimetizar as condições de uso no consultório médico. O teste de esterilidade consiste no uso de dois meios de cultura, que são previamente testados para assegurar sua capacidade de promover o crescimento bacteriano, por inoculação direta de duas unidades de 4,5ml do lote produzido (representando 5% do lote total): meio líquido de 1-tioglicolato para bactérias aeróbias e anaeróbicas e 2- meio caseína-soja fluido para bactérias aeróbias, leveduras e fungos. A substância estudada, no nosso caso o sérum anidro, permanece incubada por um período de 14 dias. Após o primeiro frasco testado ser aprovado no teste de esterilidade, a esterilidade do lote é confirmada incubando-se todos os frascos produzidos nos meios de cultura, nas condições descritas acima, por 14 dias. Nenhum crescimento microbiano deve ocorrer. A ocorrência de crescimento microbiano ativo reprovava o lote para o teste de esterilidade.

tando 5% do lote total): meio líquido de 1-tioglicolato para bactérias aeróbias e anaeróbicas e 2- meio caseína-soja fluido para bactérias aeróbias, leveduras e fungos. A substância estudada, no nosso caso o sérum anidro, permanece incubada por um período de 14 dias. Após o primeiro frasco testado ser aprovado no teste de esterilidade, a esterilidade do lote é confirmada incubando-se todos os frascos produzidos nos meios de cultura, nas condições descritas acima, por 14 dias. Nenhum crescimento microbiano deve ocorrer. A ocorrência de crescimento microbiano ativo reprovava o lote para o teste de esterilidade.

RESULTADOS

O teste de esterilidade resultou na ausência de contaminação microbiológica para bactérias, fungos e leveduras (Figura 1). Portanto, a formulação estudada foi aprovada no teste de esterilidade, mesmo sem conter conservantes e após três meses de sua manufatura.


DISCUSSÃO

A escolha do veículo adequado para a entrega de medicamentos é crucial: cremes, loções, géis e alguns séruns não são adequados devido à sua alta viscosidade, o que diminui a entrega transepidérmica/transdérmica de ingredientes ativos.⁴ A formulação ideal para *drug delivery* não deve conter água, deve repelir água e deve ser mineral a fim de fornecer uma barreira contra a perda de água transepidérmica (TEWL) e de favorecer a cicatrização e permeação cutânea de substâncias hidrofílicas e lipofílicas. Além disso, o pH da formulação deve assemelhar-se ao pH da pele pois um pH mais elevado pode conduzir à irritação de pele e ao rompimento do “manto ácido” cutâneo.⁵ O veículo anidro não provoca sensação de queimação e não requer a adição de conservantes e produtos químicos, o que teoricamente oferece segurança microbiológica relacionada à proliferação bacteriana e fúngica; além disso, o sérum anidro também promove a oclusão.⁶ Vale ressaltar que independentemente da técnica de *drug delivery* escolhida para otimizar a permeação de fármacos, a oclusão é benéfica para potencializar o método, pois retarda a recuperação da barreira cutânea, o que faz com que o estrato córneo permaneça permeável por mais tempo.⁷

Os autores acreditam que a razão pela qual a formulação estudada foi aprovada no teste de esterilidade deve-se ao fato de que o veículo é de origem mineral e anidra, características que não permitem a proliferação de micro-organismos, favorecendo a hipótese de que a formulação é segura para realização de *drug delivery*, mesmo se utilizada imediatamente após procedimentos ablativos.

TABELA 1: Características basais da amostra

Ingrediente ativo	Características físico-químicas
Hydroxyprolisilane®	Hidrofílico
MDI Complex®	Hidrofílico
PBR®	Lipofílico
Madecassoside	Lipofílico
Pantenol	Hidrofílico



TEST CERTIFICATE No. 012514/2017-0

APPLICANT INFORMATION
 Client: FARMATEC FARMACIA DE MANIPULACAO LTDA – ME – FARMATEC BRANCH – CENTRO – PORTO ALEGRE
 Address: 570 CORONEL VICENTE ST – PORTO ALEGRE RS
 Type of Agreement: Monthly agreement

SAMPLE INFORMATION:
 Sample Identification: Skin Regenerator after IPCA
 Type of Sample: Sterility Test
 Date of Receipt: 09/29/2017
 Manufacture Date: 06/26/2017 Batch No.: NR: 135724
 Expiry Date: 06/26/2019 Containers Supplied by: Client
 Quantity Received: 4 ml Party Responsible for Collection: Client
 Preservatives: - Collection as per SOP: No. 005


Microbiological Characteristics			
TEST	METHOD	SPECIFICATIONS	RESULTS
Bacteria Survey	FB 5 – 5.5.3.2	Absence	Absence
Fungi and Yeasts Survey	FB 5 – 5.5.3.2	Absence	Absence


FB 5 – Farmacopeia Brasileira 5ª Ed.

Opinion:
 Regarding the analyzed parameter(s), the sample MEETS the microbiological parameters established by Farmacopeia Brasileira 5ª Edição.

Remarks: Results of this report present a restrict meaning to the analyzed sample(s). This Test Certificate can be only reproduced in full and under previous authorization in writing of the issuer.

Porto Alegre, November 13, 2017.


 Maure B. Torres da Silva
 Analyst


 Marlova Serafin
 Microbiological Lab. Supervisor
 CRF/RS 17093

Page 1 of 1

Rua Dr. Eduardo Chartier, 559 - CEP 90520-100 - Fone/Fax: (51) 3337-6938 - Porto Alegre - RS - E-mail: pharmacontrol@labpharmacontrol.com.br
 www.labpharmacontrol.com.br - Certificado na Fundação Estadual de Proteção Ambiental - FEPAM - sob nº 0063/2015-DL

FIGURA 1: Resultados do teste de esterilidade simples: a formulação foi aprovada no teste de esterilidade simples realizado três meses após a manufatura do produto

CONCLUSÃO

Escolher o veículo apropriado para *drug delivery* é crucial, independentemente do método específico para promovê-lo que esteja sendo usado. Por este motivo, estudos sobre veículos específicos para entrega de medicamentos são de grande interesse para garantir a segurança no procedimento. Embora apenas o

veículo anidro sérum contendo hidroxiprolisilane®, MDI Complex®, PBR®, madecassoside e pantenol tenha sido testado, os resultados observados neste relato são promissores para impulsionar estudos futuros e mais abrangentes sobre a questão. ●

AGRADECIMENTOS

A formulação utilizada de *drug delivery* foi manufaturada e cedida sem custos pela Farmatec Farmácia de Manipulação.

REFERÊNCIAS

1. Purdon CH, Azzi CG, Zhang J, Smith EW, Maibach HI. Penetration enhancement of transdermal delivery—current permutations and limitations. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2004;21(2):97-132.
2. Leite-Silva VR, de Almeida MM, Fradin A, Grice JE, Roberts MS. Delivery of drugs applied topically to the skin. *Expert Rev Dermatol.* 2012; 7(4):383-97.
3. Soltani-Arabshahi R, Wong JW, Duffy KL, Powell DL. Facial Allergic Granulomatous Reaction and Systemic Hypersensitivity Associated With Microneedle Therapy for Skin Rejuvenation. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):68-72.
4. Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74(5):981-1004.
5. Brogden NK, Milewski M, Ghosh P, Hardi L, Crofford LJ, Stinchcomb AL. Diclofenac delays micropore closure following microneedle treatment in human subjects. *J Control Release.* 2012; 163(2):220-9.
6. Lin CH, Aljuffali IA, Fang JY. Lasers as an approach for promoting drug delivery via skin. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(4):599-614.
7. Kelchen MN, Siefers KJ, Converse CC, Farley MJ, Holdren GO, Brogden NK. Micropore closure kinetics are delayed following microneedle insertion in elderly subjects. *J Controlled Release.* 2016; 225:294-300.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

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

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.

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

Aprovação da versão final 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.

Laura de Mattos Milman |  ORCID 0000-0002-3249-0396

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; revisão crítica da literatura.

Christine Chaves |  ORCID 0000-0001-8861-6499

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.

Diagnóstico por Imagem

Autores:

Francisco Macedo Paschoal^{1,2}
 Andressa Sobral Soares de Deus¹
 Anelise Damiani da Silva Citrin¹
 Gisele Gargantini Rezze²

¹ Departamento de Dermatologia, Centro Universitário Saúde ABC – Santo André (SP), Brasil.

² Dermaimage Medical Associates – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Francisco Macedo Paschoal
 Av. General Furtado do Nascimento, 740
 cj.24
 05465-070 - São Paulo, SP, Brasil
 Email: frpasch@uol.com.br

Data de recebimento: 10/04/2019

Data de aprovação: 01/06/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Centro Universitário Saúde ABC, Santo André (SP), Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



Microscopia confocal de reflectância como ferramenta para avaliar os efeitos causados pelo microagulhamento: uma série de cinco casos

Reflectance confocal microscopy as a tool for assessing the injury caused by microneedling: a serie of five cases

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911202>

RESUMO

O microagulhamento é um procedimento cirúrgico ambulatorial que pode ser utilizado para diferentes indicações com o objetivo de estimular a produção de colágeno. Foram avaliados 5 casos no transcorrer das 72 horas após o procedimento, por meio da Microscopia Confocal de Reflectância, com o objetivo de avaliar a vida útil dos orifícios.

Palavras-chave: Colágeno; Cicatrização; Procedimentos cirúrgicos ambulatoriais

ABSTRACT

Microneedling is an ambulatory surgical procedure that can be used for different indications with the objective of stimulating the production of collagen. Five cases were evaluated in the first 72 hours after the procedure by reflectance confocal microscopy in order to evaluate the pores lifetime.

Keywords: Collagen; Wound healing; Ambulatory surgical procedures

INTRODUÇÃO

O microagulhamento tem sido utilizado como tecnologia minimamente invasiva para o tratamento de diversas condições dermatológicas como cicatrizes de acne, estrias e rejuvenescimento da pele.^{1,2} Também tem sido aplicado para aumentar a absorção de medicamentos por via transdérmica, criando poros na epiderme e na derme papilar.^{3,4} No entanto, poucos estudos têm avaliado seus efeitos iniciais dentro da epiderme e da derme. Por isso, estudamos uma série de casos por meio da microscopia confocal de reflectância (MCR) que é um exame auxiliar in vivo que permite a visualização de diferentes níveis da pele em uma resolução histológica.⁵

RELATO DE CINCO CASOS

Um total de cinco pacientes com cicatrizes de acne e fotoenvelhecimento cutâneo que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram incluídos neste estudo. A imagem através da MCR foi adquirida por um microscópio confocal de varredura a laser, de reflexão próxima do infravermelho (Vivascope 3000®; Caliber I.D., Rochester, NY) desde o extrato córneo até à derme papilar (cortes horizontais) na têmpera direita. O microagulhamento foi realizado após 1 hora de anestesia tópica (Pliaglis®, Galderma, São Paulo, SP, Brasil) utilizando-se o instrumento (Derma Roller; Fabinject Technology, Taubaté, São Paulo, Brasil) com 540 microagulhas de 1,5mm em toda a face visando o sangramento pontilhado como desfecho.

A mesma região foi avaliada por MCR imediatamente (T0), 24 horas (T1), 48 horas (T2) e 72 horas (T3) após o procedimento. Todos os pacientes foram aconselhados a não aplicar qualquer creme tópico na pele da face entre as avaliações da MCR. A MCR logo após o procedimento (T0) revelou uma fenda linear negra do topo da epiderme até a derme papilar em todos os casos, sendo mais triangular na derme (Figura 1). Em T1 e T2, a fenda tornou-se uma estrutura circular negra na epiderme superior (estrato córneo), na epiderme e na junção dermo-epidérmica. Alguns deles continham uma substância leve e brilhante. Na derme, essas áreas negras apresentavam partículas brilhantes em T1 (Figura 1).

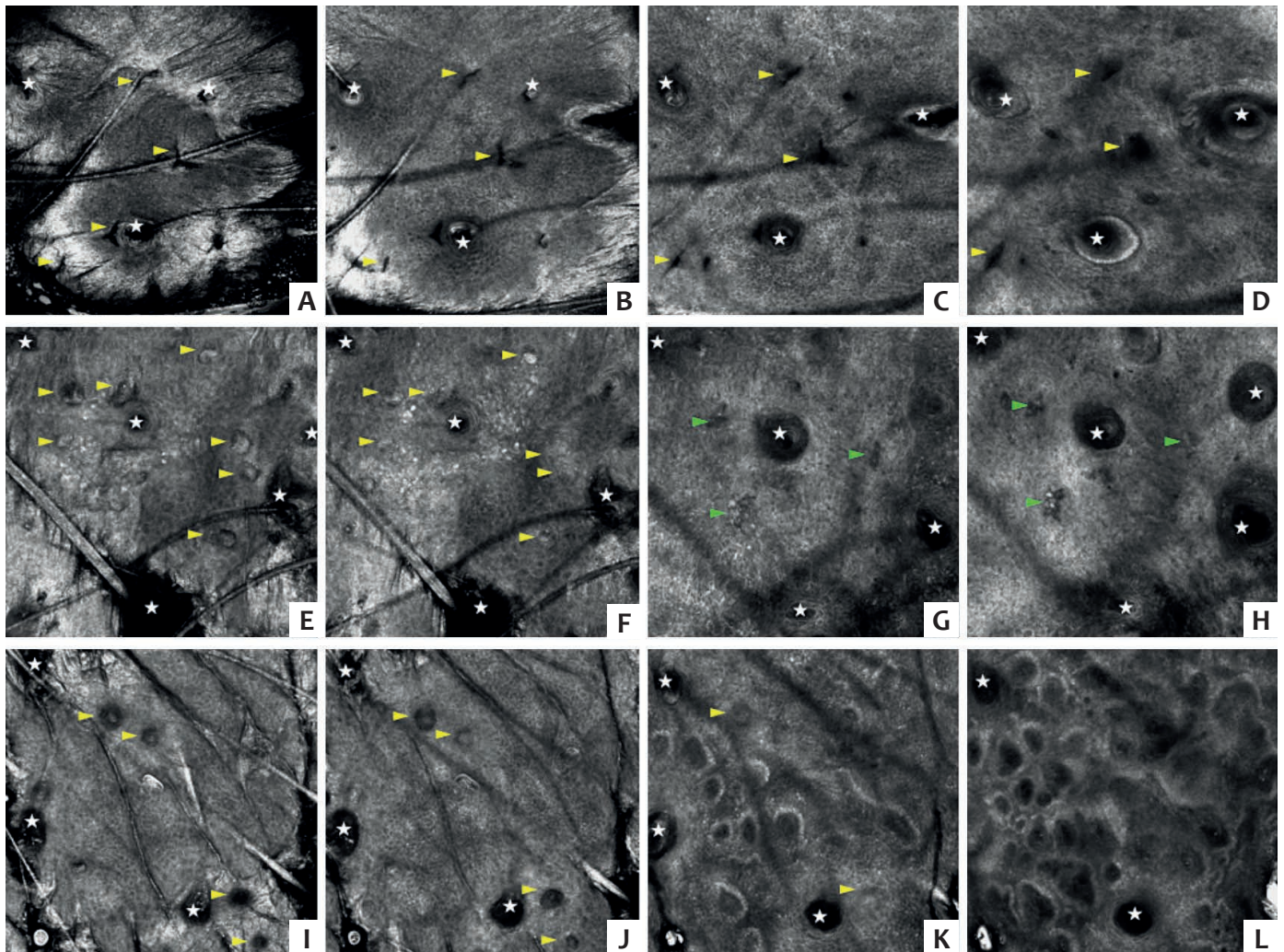


FIGURA 1: Todas as imagens são de MCR (500x500µm).

A, B, C e D. T0: Camada córnea, camada supra-basal, junção dermo-epidérmica e derme papilar, respectivamente, mostrando as fissuras negras (**cabeças de setas amarelas**) e aberturas foliculares (**estrelas brancas**).

E e F. T1: Camadas supra-basal e supra-basal/junção dermo-epidérmica, mostrando respectivamente as estruturas negras circulares contendo uma substância leve e brilhante (**cabeças de setas amarelas**) e aberturas foliculares (**estrelas brancas**).

G e H. T1: Camadas dermo-epidérmica/derme papilar e derme papilar mostrando áreas pretas com partículas brilhantes (**cabeças de setas verdes**) e aberturas foliculares (**estrelas brancas**).

I, J e K. T2: Camada granulosa, camada supra-basal e junção dermo-epidérmica, respectivamente, mostrando as estruturas negras circulares contendo substância brilhante (**cabeças de setas amarelas**) e aberturas foliculares (**estrelas brancas**).

L. T2: Derme papilar sem buracos e mostrando as aberturas foliculares (**estrelas brancas**).

DISCUSSÃO

O microagulhamento tem sido cada vez mais utilizado na dermatologia por razões cosméticas, devido à sua fácil técnica de aplicação e raras complicações.^{1,2} Parece também promissor para a entrega de medicamentos, uma vez que o estrato córneo é a grande barreira para o transporte transdérmico de drogas e pode ser perfurado por microagulhas, que rompem mecânicamente as camadas da pele determinando a absorção transdérmica do fármaco.^{3,4}

Nosso estudo propiciou a observação das perfurações na pele resultantes do microagulhamento, usando uma nova tecnologia (MCR). Notamos, imediatamente após o microagulhamento (T0), a presença dos orifícios na epiderme e derme, possivelmente aumentando a permeabilidade da pele, o que é essencial para o conceito de liberação transdérmica de medicamentos. A presença de uma substância leve e brilhante nos poros

da epiderme em T1, T2 e T3 talvez corresponda à inflamação local subclínica responsável pela oclusão com microporo. Este processo fisiológico ainda não é conhecido, mas acredita-se que o microporo pode fechar em um período de horas.^{3,4} O achado de áreas negras com partículas brilhantes no interior da derme papilar nos permite especular se poderia corresponder à inflamação causada pela microinjúria, levando a uma neovascularização e neocolagênese envolvidas no rejuvenescimento da pele.⁴

CONCLUSÃO

Por fim, pouco se sabe sobre a vida útil dos orifícios e a injúria causada pelo tratamento com microagulhas. Portanto, acreditamos que o MCR pode ser útil para visualizar de forma inédita seus eventos mecânicos e inflamatórios ●

REFERÊNCIAS

1. Andrade LE. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):919-21.
2. Singh A, Yadav S. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):244-54.
3. Badran MM, Kuntsche J, Fahr A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller) in vitro: dependency on needle size and applied formulation. *Eur J Pharm Sci*. 2009;36(4-5):511-23.
4. Vandervoort J, Ludwig A. Microneedles for transdermal drug delivery: a minireview. *Front Biosci*. 2008;13:1711-5.
5. Langley RG, Rajadhyaksha M, Dwyer PJ, Sober AJ, Flotte TJ, Anderson RR. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):365-76.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

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

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.

Andressa Sobral Soares de Deus |  ORCID 0000-0002-8569-4229

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

Anelise Damiani da Silva Citrin |  ORCID 0000-0002-2986-6188

Elaboração e redação do original.

Gisele Gargantini Rezze |  ORCID 0000-0001-9084-4634

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

Abordagem combinada para o tratamento de cicatrizes de acne em todos os tipos de pele: CROSS com fenol, subcisão com cânulas em dois planos e microagulhamento

A combination approach to treating acne scars in all skin types: carbolic CROSS, blunt bi-level cannula subcision, and microneedling

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121390>

RESUMO

A acne é uma condição comum que muitas vezes resulta em cicatrizes. Propomos um novo tratamento para as cicatrizes da acne usando: 1- reconstrução química de cicatrizes (CROSS), principalmente com fenol, 2- subcisão com cânula em dois níveis, e 3- microagulhamento. Um total de 139 pacientes foram tratados em 2017 e 2018, dos quais 89 (64%) eram de Fototipos de Fitzpatrick IV-VI. Esta abordagem tripla para o tratamento de cicatrizes de acne resultou em consistente alta satisfação dos pacientes e evidência fotográfica de melhoria. A combinação de CROSS (para estimular a neocolagênese), subcisão (para liberar as traves do tecido conjuntivo dérmico) e microagulhamento (também para estimular a neocolagênese) é eficaz para tratar as cicatrizes da acne.

Palavras-chave: Acne vulgaris; Acne quelóide; Cicatriz; Técnicas cosméticas

ABSTRACT

Acne is a common condition that often results in scarring. We propose a novel treatment of acne scarring using: 1- chemical reconstruction of skin scars (CROSS), mainly with carbolic acid, 2- blunt bi-level cannula subcision, and 3- microneedling. A total of 139 patients were treated from 2017-2018, of which 89 (64%) were Fitzpatrick Skin Types IV-VI. This triple approach to treating acne scars resulted in consistent high satisfaction from patients and photographic evidence of improvement. A combination of CROSS (to stimulate neocollagenesis), subcision (to release dermal connective tissue tethering), and microneedling (to stimulate neocollagenesis) is effective for acne scar treatment.

Keywords: *Acne vulgaris; Acne keloid; Cicatrix; Cosmetic techniques*

Como eu faço?

Autores:

Kachiu Lee¹
Peter Rullan²

¹ Departamento de Dermatologia, Warren Alpert Medical School, Brown University - Providence (RI), Estados Unidos da América.

² Departamento de Dermatologia, University of California - San Diego (CA), Estados Unidos da América

Correspondência:

Kachiu Lee
593 Eddy St APC 10
Providence RI 02903 EUA
E-mail: Kachiu_Lee@brown.edu

Data de recebimento: 18/04/2019

Data de aprovação: 16/06/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Warren Alpert Medical School, Brown University - Providence (RI), Estados Unidos da América.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



INTRODUÇÃO

A acne é uma condição multifatorial comum que afeta até 80% das meninas e 90% dos meninos adolescentes. Infelizmente, muitas das pessoas com acne desenvolvem cicatrizes, o que causa desconforto cosmético, sendo que 30% dos afetados o consideram um grande problema.¹ Vários tratamentos médicos e cirúrgicos têm sido propostos para o tratamento destas cicatrizes, incluindo o *resurfacing* com laser, *peelings* químicos, radiofrequência, subcisão, microagulhamento e outros. Embora múltiplas monoterapias possam ser úteis, os tratamentos combinados podem ser mais eficazes. Neste artigo, propomos um novo tratamento para cicatrizes de acne usando uma abordagem através de múltiplas técnicas.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes com cicatrizes de acne tratados com terapia combinada de janeiro de 2017 a dezembro de 2018. Todos os pacientes foram tratados com a combinação de três procedimentos: (1) reconstrução química de cicatrizes (*Chemical Reconstruction of Skin Scars* - CROSS), principalmente com fenol, (2) subcisão com cânula em dois níveis (*Bi-level*) e (3) microagulhamento. Cada etapa é descrita abaixo em detalhes.

Etapa 1) Foi usado CROSS com fenol 88% para tratar cicatrizes dos tipos *icepick* e boxcar com um método similar ao CROSS tradicional onde se usa ácido tricloroacético (ATA), mas com duas diferenças principais. O CROSS com ATA é realizado usando concentrações de 60-90% de TCA com palito no meio das cicatrizes, evitando-se aplicação nas bordas da cicatriz. No entanto, o CROSS com fenol foi feito com um pincel muito fino, que preenche mais facilmente o interior dessas cicatrizes do que um palito. Além disso, o fenol foi espalhado ligeiramente nas bordas da cicatriz, para suavizá-las e melhorar a transição com a pele normal. O fenol foi aplicado após o desengorduramento com acetona e antes da administração da anestesia local para o procedimento da subcisão.

Etapa 2) Subcisão: O subgrupo inicial de pacientes foi submetido à subcisão padrão realizada com agulha Nokor de calibre 18. Foi utilizada iluminação indireta para visualizar as cicatrizes elevadas e atróficas dos pacientes e para determinar a área a ser subcizada. Após a marcação, a área foi tumescida com lidocaína a 1% misturada com bicarbonato de sódio na proporção de 2:1. Utilizando-se uma seringa de 3cc ou 5cc e uma agulha de calibre 25mm ou 30. Aproximadamente 18-24 cc dessa mistura de lidocaína diluída foi usada por bochecha. Para a subcisão com agulha Nokor, utilizou-se uma agulha de calibre 18 para criar múltiplos locais de punção.

Alternativamente, um segundo subconjunto de pacientes foi tratado com subcisão em vários níveis utilizando-se uma cânula de calibre 18, de 70 mm, que exigia apenas uma punctura para a entrada. Esta subcisão em dois níveis foi realizada paralela e diretamente sob a pele, quebrando o tecido cicatricial, ou visando mais a junção derme-subcutâneo, soltando as aderências e produzindo sons de rachaduras audíveis ao realizar o procedimento. A cânula foi movimentada para frente e para traz lentamente,

com movimentos em pistão, seguindo o padrão em leque. Durante a tumescência, as depressões produzidas pelas aderências cicatriciais da acne eram claramente visíveis. O objetivo era conseguir muito pouca resistência na área subcizada.

Etapa 3) Microagulhamento: O microagulhamento foi realizado com o dispositivo Collagen PIN® (Induction Therapies, Louisville, EUA), para provocar a indução percutânea de colágeno, imediatamente após a subcisão. Esse dispositivo usa uma ponteira descartável com 36 agulhas e tem uma rotação de 1200 ciclos por minuto. O dispositivo foi utilizado com técnica em carimbo, mantendo a ponteira na pele por aproximadamente 2-3 segundos, e efetivamente produzindo 400-600 puncturas antes de passar para a pele adjacente. O desfecho foi hemorragia pontilhada, e a profundidade apropriada da agulha variou de acordo com a região facial (as têmporas são mais finas) e a espessura individual da pele do paciente. A profundidade da agulha foi calibrada de 1,5 a 2,5 mm nas bochechas e 0,5 mm nas têmporas e na testa.

O tratamento posterior do paciente incluiu Aquaphor® (Eucerin USA) e/ou gel de ácido hialurônico (HA). Após cinco dias, alguns pacientes também usaram sucção a vácuo (dispositivo de venda livre, popular em muitos blogs sobre cicatrizes de acne) para reduzir a reinserção da aderência.

RESULTADOS

Um total de 139 pacientes foi tratado, dos quais 89 (64%) tinham tipo de pele Fitzpatrick IV-VI. Fotos com iluminação indireta antes e depois foram usadas para avaliar as alterações, juntamente com o *feedback* do paciente sobre os eventos adversos e o nível de satisfação. Os pacientes receberam uma média de dois tratamentos cada (intervalo 1-4). Essa abordagem tripla para o tratamento das cicatrizes de acne resultou em consistente alta satisfação dos pacientes e evidência fotográfica de melhora (Vídeo 1). Os eventos adversos típicos desses procedimentos incluíram hematomas (provenientes da subcisão), pequenas crostas e descamação (provenientes do CROSS e do microagulhamento) e edema (provenientes da anestesia e da subcisão). A hiperpigmentação pós-inflamatória (HIP) foi rara.

A subcisão com cânula produziu muito menos sangramento e subsequente formação de hematoma do que a subcisão com Nokor. Além disso, a subcisão com cânula pode ser realizada com segurança na região das têmporas e nas “linhas de marionete”. A agulha de Nokor não foi utilizada nas têmporas ou nas “linhas de marionete” devido ao risco de ferir os vasos sanguíneos e, portanto, foi usada apenas nas bochechas. Os pacientes submetidos à subcisão tanto com Nokor quanto com cânula relataram consistentemente ter experimentado eventos adversos menos graves após a subcisão com cânula. Especificamente, os



VÍDEO 1: Vídeo processual incluindo CROSS com fenol, subcisão com cânula e microagulhamento para tratamento de cicatrizes de acne.

Vídeo disponível no website da revista.

pacientes que foram submetidos a ambos os tipos de subcisão tenderam a desenvolver hematomas após a subcisão com Nokor, mas não após a subcisão com cânula.

DISCUSSÃO

Apresentamos uma técnica combinada de CROSS com fenol, subcisão e microagulhamento para o tratamento de cicatrizes de acne. Todos os pacientes apresentaram melhora na cicatrização da acne e ficaram satisfeitos com os resultados.

Muitos pacientes apresentavam antecedentes de *resurfacing* com CO₂ fracionado ablativo, tendo experimentado pouca ou nenhuma melhora com o tratamento com uma única modalidade. Esse novo procedimento triplo é caracterizado por apresentar maior satisfação do paciente, menos eventos adversos e menor tempo de cicatrização. Além disso, a combinação específica de procedimentos pode ser ajustada para cada paciente de acordo com o tempo de recuperação necessário ou com o tom de pele e padrões de cicatrização.²

Para o primeiro passo desse procedimento combinado, o fenol foi escolhido em detrimento do ATA para o CROSS, pois o ATA é um agente de grande penetração e pode causar extensas cicatrizes. Em contraste, o fenol é um vesicante, criando edema e, em seguida, uma vesiculação muito superficial da pele que reveste a cicatriz da acne. Isso tende a levar a melhores resultados e menor risco de cicatrizes alargadas.³

Para o segundo passo desse procedimento combinado, a subcisão com Nokor ou cânula foi usada especificamente para liberar as cicatrizes papilares da derme e tecidos mais profundos. Essa destruição controlada do tecido cicatricial fibroso produz trauma e regeneração de colágeno na área.⁴ Múltiplas passagens podem ser necessárias para liberar completamente as cicatrizes do tipo *icepick*.

Para o terceiro passo desse procedimento combinado, o microagulhamento foi utilizado. Estudos clínicos e histológicos prévios demonstraram a eficácia do microagulhamento especificamente para cicatrizes do tipo *boxcar* e elevadas. A histologia demonstrou aumento na espessura da epiderme, colágeno tipo I, III e VII, elastina e tropoelastina após o microagulhamento de cicatrizes de acne.⁵ No entanto, as cicatrizes do tipo *icepick* ou atróficas profundas com aderência cicatricial abaixo da pele não responderam tão bem quanto as cicatrizes do tipo *boxcar* e elevadas, provavelmente devido à incapacidade do microagulhamento de liberar essas conexões fibrosas. Portanto, a adição da subcisão em nosso tratamento combinado triplo resolveria essa limitação do microagulhamento ao liberar primeiro o tecido conjuntivo fibroso que adere às cicatrizes do tipo *icepick*.

CONCLUSÃO

Essa combinação tripla de procedimentos pode ser usada para tratar todos os tipos de pele e pode ter maior eficácia e eventos adversos menos graves do que os métodos anteriores. Mais estudos são recomendados. ●

REFERÊNCIAS

1. Szepietowski JC, Wolkenstein P, Veraldi S, Tennstedt D, Machovcova A, Delarue A. Acne across Europe: an online survey on perceptions and management of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):463-6.
2. Dogra S, Yadav S, Sarangal R. Microneedling for acne scars in Asian skin type: an effective low cost treatment modality. *J Cosmet Dermatol*. 2014;13(3):180-7.
3. Dalpizzol M, Weber MB, Mattiazzi AP, Manzoni AP. Comparative Study of the Use of Trichloroacetic Acid and Phenolic Acid in the Treatment of Atrophic-Type Acne Scars. *Dermatol Surg*. 2016;42(3):377-83.
4. Barikbin B, Akbari Z, Yousefi M, Dowlati Y. Blunt Blade Subcision: An Evolution in the Treatment of Atrophic Acne Scars. *Dermatol Surg*. 2017;43 Suppl 1:S57-63.
5. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment. *J Cutan Aesthet Surg*. 2009;2(1):26-30.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Kachiu Lee |  ORCID 0000-0003-2107-8985

Aprovação da versão final do manuscrito, 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

Peter Rullan |  ORCID 0000-0001-5150-4813

Aprovação da versão final do manuscrito, 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

Relato de caso

Autores:

Ana Carolina Krum dos Santos¹
Renan Rangel Bonamigo^{1,2}
Fernanda Poy Dondonis¹
André da Silva Cartell^{3,4}
Fernando Procianoy^{5,6}

- ¹ Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.
- ² Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.
- ³ Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.
- ⁴ Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.
- ⁵ Programa de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), Brasil.
- ⁶ Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Ana Carolina Krum dos Santos
R. Ramiro Barcelos, 2350
Santa Cecília
90035-903 Porto Alegre (RS)
E-mail: anacksantos@gmail.com

Data de recebimento: 21/09/2018

Data de aprovação: 05/04/2019

Trabalho realizado nos Serviços de Dermatologia e Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



Lentigo maligno palpebral: o manejo com a interface Dermatologia-Oculoplástica: a propósito de um caso

Lentigo maligna of the eyelid: management with Dermatology-Oculoplastic interface: for the purpose of a case

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121257>

RESUMO

Apresentou-se à consulta um paciente masculino de 74 anos, portador de uma mancha hiperpigmentada junto à borda palpebral inferior esquerda, com cores variadas, entre diferentes matizes de marrom; a biópsia confirmou o diagnóstico de lentigo maligno. A sua localização na borda palpebral é rara. Há alguma divergência na literatura quanto ao melhor método para seu tratamento. Opções terapêuticas não cirúrgicas, como o imiquimode, têm sido apresentadas bem como diferentes variantes no manejo cirúrgico e nas margens requeridas. No caso descrito, optou-se por manejo com margens conservadoras, preservando-se a funcionalidade da área.

Palavras-chave: Melanoma; Lentigo; Neoplasias Palpebrais; Dermoscopia; Patologia Cirúrgica; Cirurgia Plástica

ABSTRACT

A 74-year-old male patient came to medical consultation presenting a hyperpigmented stain near the lower left eyelid edge, with varying colors, between different shades of brown; the biopsy confirmed the diagnosis of lentigo maligna. Its location on the eyelid edge is rare. There is some divergence in the literature regarding the best method for its treatment. Non-surgical therapeutic options, such as imiquimod, have been suggested, as well as different variants in surgical management and required margins. In the case described, it was chosen to manage with conservative margins, preserving the functionality of the area.

Keywords: Lentigo; Melanoma; Eyelid Neoplasms; Dermoscopy; Pathology, Surgical; Surgery, Plastic

INTRODUÇÃO

O lentigo maligno melanoma, lesão *in situ* comumente encontrada na face e na região cervical, pode comprometer locais cujo tratamento é desafiador, como a região palpebral. O lentigo maligno nesta localização é raro (taxas inferiores a 1% entre os melanomas), representando até 1% de todas as malignidades palpebrais.^{1,2} As lesões com acometimento conjuntival caracteristicamente têm comportamento mais agressivo. O prognóstico em geral é bom, porém as recorrências são frequentes, na dependência do tratamento empregado. O manejo deste tipo de melanoma, considerando sua relativa baixa agressividade e a sua delicada topografia, persiste como motivo de debate; muitos autores advogam a utilização de terapêuticas não cirúrgicas, ainda que sejam considerados índices de recidivas potencialmente superiores.^{1,2} Descrevemos o caso de paciente cuja lesão acompanhava a borda palpebral inferior, com excelente resultado oncológico, funcional e estético após tratamento cirúrgico.

RELATO DO CASO

Um paciente masculino, de 74 anos, compareceu à consulta com queixa de lesão escurecida no bordo ciliar inferior esquerdo, há dois anos, com crescimento progressivo. Consultou previamente oftalmologista por entropião bilateral, com prescrição de colírio de lágrimas artificiais e extração dos cílios, tendo sido encaminhado à Dermatologia para avaliação da lesão pigmentada. Possuía história prévia de exérese de lesões na face e antebraço esquerdo há 10 anos, com impressão clínica de câncer de pele, sem comprovação histopatológica. O paciente apresentava diagnósticos prévios de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e insônia. Fazia uso contínuo de captopril, omeprazol e clonazepam. Previamente, havia sido submetido à cirurgia de hérnia de disco. Negava alergias medicamentosas, tabagismo e etilismo atuais ou prévios. Relatava história de câncer ocular em um primo de primeiro grau e negava história familiar positiva para câncer de pele.

Ao exame clínico, apresentava mácula assimétrica hiperpigmentada, com tonalidades variadas de coloração amarronzada, variando do claro ao escuro, com bordas irregulares, acompanhando a rima palpebral inferior esquerda (Figura 1). À

dermatoscopia, havia rede pigmentar espessa, com área de pigmentação excêntrica em “borrão”, não poupando as aberturas foliculares, e presença de glóbulos na periferia da lesão (Figura 2). A impressão dermatoscópica foi de melanoma cutâneo.

O paciente foi encaminhado ao setor de Oculoplástica do Serviço de Oftalmologia para intervenção cirúrgica diagnóstica. Como havia triquíase na região central da pálpebra inferior esquerda, optou-se por uma ressecção de espessura total em pentágono da região central da pálpebra inferior esquerda, com o intuito de remover a área de cílios mal posicionados e obter material para análise histológica da lesão. Com o diagnóstico anatomopatológico de lentigo maligno (Figura 3A), corroborado pela imuno-histoquímica positiva para Melan A (Figura 3B) e HMB-45, foi planejada a ampliação com margens de 5mm, que correspondeu à ressecção total da pálpebra inferior esquerda. Foi realizada reconstrução da pálpebra inferior com retalho de rotação de Mustardé. O resultado terapêutico foi excelente, considerando-se aspectos do tratamento cirúrgico da neoplasia, funcionalidade do aparelho ocular e estética facial (Figura 4).

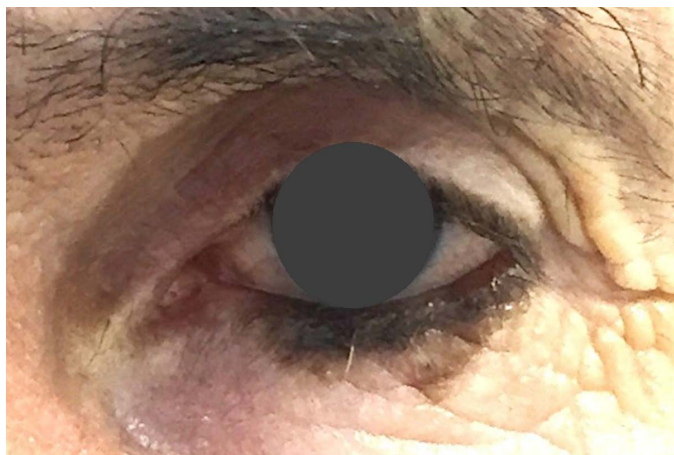


FIGURA 1: Mancha hiperpigmentada infrapalpebral

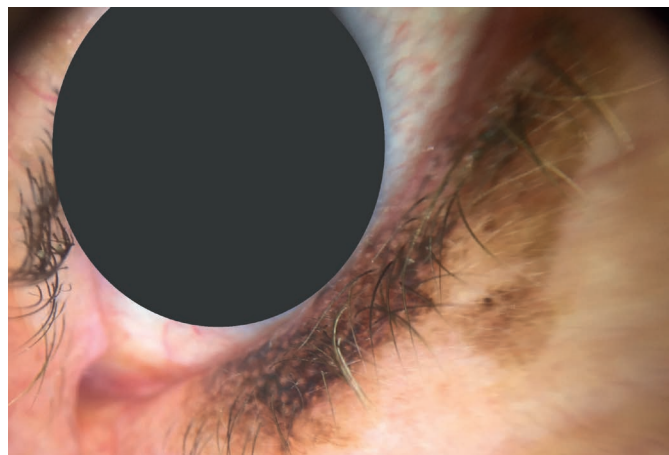


FIGURA 2: Aspecto dermatoscópico da lesão

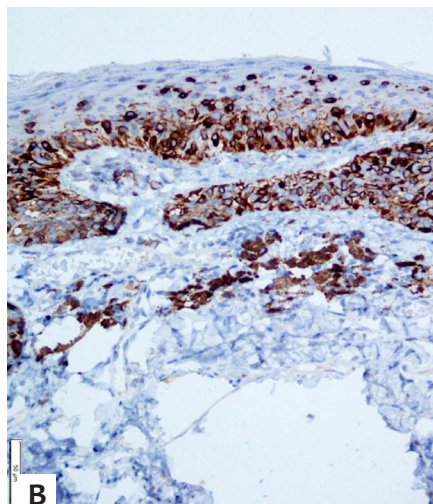
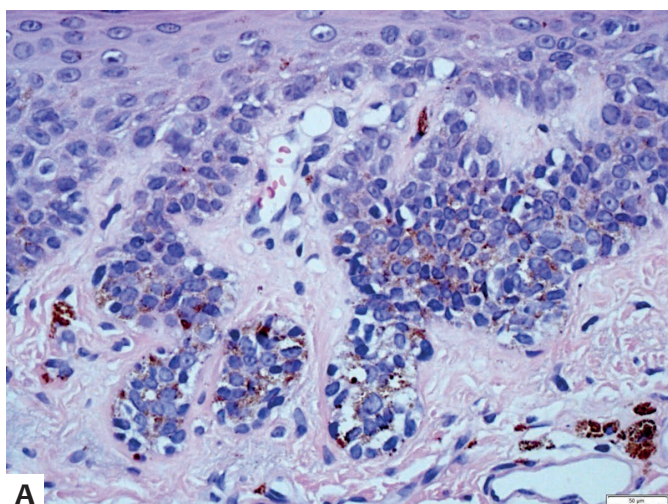


FIGURA 3:
A. Melanócitos atípicos intraepiteliais, característicos do lentigo maligno (Hematoxilina & eosina, 40x). B. Imuno-histoquímica positiva para Melan A (10x)

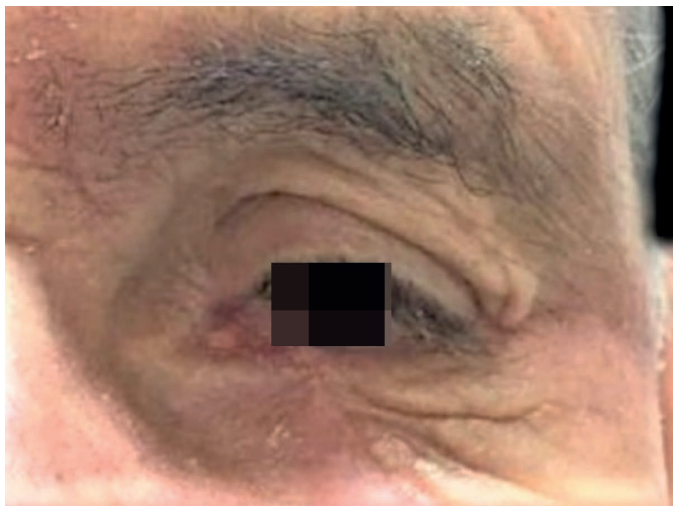


FIGURA 4: Aspecto pós-operatório infrapalpebral esquerdo

DISCUSSÃO

Diferentemente do que ocorre em outras regiões, a ampliação de margens nas lesões melanocíticas perioculares é um tema desafiador, uma vez que pequenas quantidades de tecido ressecado podem levar a importante comprometimento funcional e estético. Muitas vezes, é necessário limitar a ampliação de margens ao que se considera cirurgicamente aceitável em termos de ressecção e reconstrução. No caso descrito, optou-se por uma ressecção palpebral de espessura total, devido ao acometimento da pele palpebral, até a junção mucocutânea, mesmo que não houvesse comprometimento da conjuntiva palpebral.

Interessantemente, não há um consenso quanto à necessidade e/ou extensão da ampliação de margens na face conjuntival, quando não há comprometimento além da junção mucocutânea.^{1,2} Embora a ressecção cirúrgica seja o método “padrão-ouro”, opções não cirúrgicas, como o uso do imiquimode, têm sido apresentadas, com resultados interessantes no tratamento de lesões *in situ* da região periocular.^{3,5}

Não obstante, seguir o princípio do tratamento cirúrgico oncológico para o manejo de melanomas cutâneos primários nos parece conferir uma segurança primordial, com índices de cura ainda não ultrapassados. A observação dos princípios oncológicos deve estar associada à preocupação quanto à funcionalidade e à estética resultantes da intervenção.⁴

CONCLUSÃO

Para os melhores resultados de situações complexas, as equipes especializadas são importantes e devem unir esforços para uma interação produtiva. ●

AGRADECIMENTO:

À equipe do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

1. Vaziri M, Buffam FV, Martinka M, Oryschak A, Dhaliwal H, White VA. Clinicopathologic Features and Behavior of Cutaneous Eyelid Melanoma. *Ophthalmology*. 1991;98(12):1867-73.
2. Chan FM, O'Donnell BA, Whitehead K, Ryman W, Sullivan TJ. Treatment and Outcomes of Malignant Melanoma of the Eyelid; A Review of 29 Cases in Australia. *Ophthalmology*. 2007;114(1):187-92.
3. Elia MD, Lally SE, Hanlon AM, Choi JN, Servat JJ, Shields JA et al. Periocular Melanoma In Situ Treated With Imiquimod. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2016;32(5):371-3.
4. Piazza CD, Sampaio SAP. Remission of extensive lentigo maligna after treatment with imiquimod*. *An Bras Dermatol*. 2009;84(1):82-4.
5. Mutlu OO, Egemen O, Dilber A, Üsçetin I. Aesthetic Unit-Based Reconstruction of Periorbital Defects. *J Craniofac Surg*. 2016;27(2):429-32.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Ana Carolina Krum dos Santos |  ORCID 0000-0001-9863-1836

Aprovação da versão final do manuscrito; 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; revisão crítica do manuscrito.

Renan Rangel Bonamigo |  ORCID 0000-0003-4792-8466

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.

Fernanda Poy Dondonis |  ORCID 0000-0002-8307-2098

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

André da Silva Cartell |  ORCID 0000-0003-1436-9418

Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Fernando Procianoy |  ORCID 0000-0003-3365-8813

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

Relato de caso

Autores:

Giovanna de Araujo Horcel¹
 Juliana da Silva Milhomem¹
 Camila Crosara¹
 Adriane Volkmann¹
 Samuel Henrique Mandelbaum¹

¹ Serviço de Dermatologia, Santa Casa de São José dos Campos - São José dos Campos (SP), Brasil.

Correspondência:

Giovanna Horcel
 R. Dolzani Ricardo, 620 - Centro
 12210-110 - São José dos Campos, SP
 Brasil
 Email: gjoHORCEL@hotmail.com

Data de recebimento: 31/07/2018

Data de aprovação: 06/03/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Santa Casa de São José dos Campos, São José dos Campos (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Melanoma spitzoide simulando lesão vascular - Relato de caso

Spitzoid melanoma simulating vascular lesion - Case report

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121224>

RESUMO

O melanoma maligno é um tumor de melanócitos responsável por mais de 75% dos óbitos por câncer de pele. As variantes raras desta patologia são responsáveis por 5% dos casos e podem mimetizar outras patologias. Relatamos caso de paciente com melanoma spitzoide e discutimos os achados dermatoscópicos, histopatológicos e estudo imuno-histoquímico, assim como o seguimento desta rara variante de melanoma.

Palavras-Chave: Neoplasias cutâneas; Dermoscopia; Nevo de células epitelioides e fusiformes; Antígenos específicos de melanoma

ABSTRACT

Malignant melanoma is a melanocyte tumor responsible for more than 75% of skin cancer deaths. The rare variants of this pathology are responsible for 5% of the cases and may mimic other pathologies. We report the case of a patient with spitzoid melanoma and we discuss the dermoscopic, histopathological, and immunohistochemical findings, as well as the follow-up of this rare variant of melanoma.

Keywords: Melanoma; Nevus, epithelioid and spindle cell; Melanoma-specific antigens; Skin neoplasms; Dermoscopy

INTRODUÇÃO

Constituindo menos de 5% de todos os melanomas, as variantes histopatológicas raras podem mimetizar outros tumores malignos,^{1,2} o que muitas vezes dificulta o diagnóstico precoce.

A variante spitzoide do melanoma é rara e subdiagnosticada devido à sua aparência clínica incomum e falta de pigmento. Algumas vezes, o diagnóstico definitivo só consegue ser estabelecido após o surgimento de metástases.³

RELATO DO CASO

Uma paciente de 52 anos, do sexo feminino, foi encaminhada ao nosso departamento por apresentar lesão violácea na coxa esquerda, assintomática, há dois anos. A paciente, com fototipo IV de Fitzpatrick e antecedentes de fibromialgia e artrite reumatoide, apresentava história pessoal de exposição solar intermitente e significativa sem fotoproteção ao longo de sua vida.

O exame dermatológico revelou pápula eritematosa bem delimitada, de centro violáceo, medindo 1cm em seu maior diâmetro (Figura 1). À dermatoscopia, apresentava área violácea central sem estruturas, com linhas brancas reticuladas de permeio e halo eritematoso entremeado por pontos vermelhos (Figura 2).

Foram feitas as hipóteses diagnósticas de dermatofibroma hemossiderótico, angioqueratoma trombosado e melanoma amelanótico.

Optou-se pela realização de biópsia excisional com envio de material para exame anatomopatológico, que teve como resultado melanoma maligno invasivo subtipo spitzoide em fase de crescimento vertical, nível IV de Clark, espessura de Breslow

1,1mm e 1 mitose/mm², sem acometimento perineural ou perivascular. A presença de ascensão pagetoide (Figura 3) e ninhos de células fusiformes (Figura 4) foi fundamental para esse difícil diagnóstico. Foi sugerido pelo patologista estudo imuno-histoquímico para complementação diagnóstica. Resultados em anexo (Quadro 1).

Após a realização de ampliação de margens cirúrgicas (2cm) de acordo com protocolos preconizados pelo grupo brasileiro de melanoma (GBM), a paciente foi encaminhada ao cirurgião oncológico para realização de biópsia do linfonodo-sentinela. A pesquisa resultou negativa.



FIGURA 1: Pápula eritematosa e centro violáceo em coxa esquerda

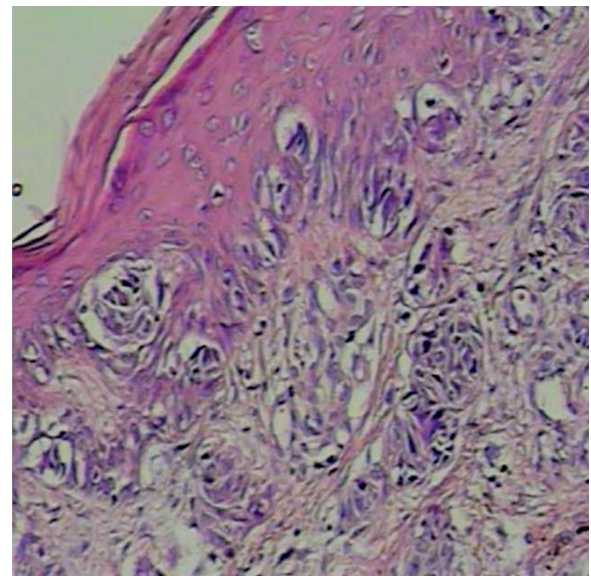


FIGURA 3: Anatomopatológico: presença de ninhos de células fusiformes

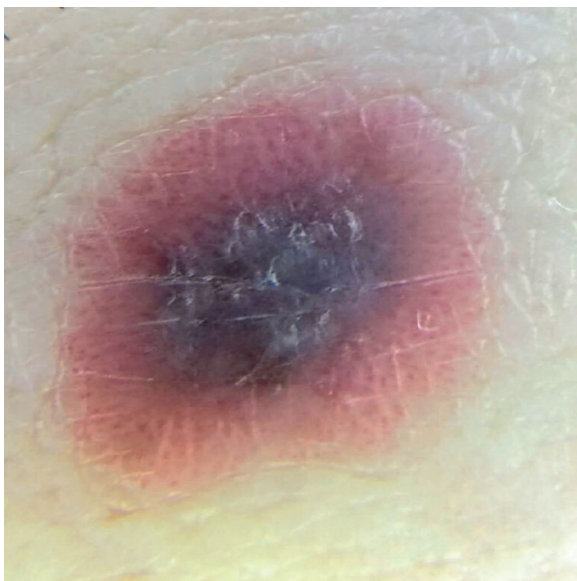


FIGURA 2: À dermatoscopia: área violácea central sem estruturas e halo eritematoso, com linhas brancas reticuladas por toda a lesão

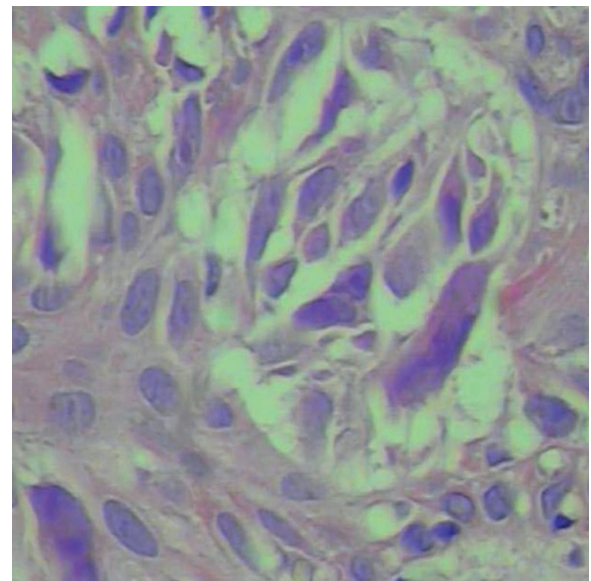


FIGURA 4: Atipias celulares e células fusiformes

QUADRO 1: Estudo imuno-histoquímico

Antígenos pesquisados	Resultados
HMB-45	Positivo em melanócitos atípicos dérmicos e intraepidérmicos
KI-67	Positivo em 2% dos melanócitos atípicos
MELAN-A	Positivo em melanócitos atípicos dérmicos e intraepidérmicos

No momento, a paciente encontra-se em acompanhamento periódico com as equipes da Dermatologia e da Oncologia.

DISCUSSÃO

O melanoma spitzoide ocorre mais frequentemente em cabeça e extremidades e compartilha muitas semelhanças clínicas e histopatológicas com o nevo de Spitz.^{3,4,5} Papagiorgiou *et al* consideram que a idade baixa é uma importante pista diagnóstica para o subtipo spitzoide, o que não foi comprovado no caso relatado.⁶

Clinicamente, os melanomas spitzoides apresentam-se frequentemente como nódulos amelanóticos, com crostas e ulceração, e têm como diagnósticos diferenciais: hemangioma, granuloma piogênico, xantogranuloma e carcinoma basocelular.⁴

Apesar de o diagnóstico clínico ser mais difícil devido à falta de pigmento, o estudo de Semkova K *et al* não mostrou diferença na mortalidade entre o melanoma e seu subtipo spitzoide.⁷

Uma das maiores dificuldades para o patologista é a diferenciação entre nevo de Spitz e melanoma spitzoide. Características que corroboram o diagnóstico de melanoma spitzoide

incluem tamanho acima de 1cm, ulceração, penetração dérmica profunda, assimetria, falta de circunscrição, ausência de corpos de Kamino, alto grau de atipia citológica e de taxa mitótica.^{8,9} A maioria desses critérios pôde ser observada no caso descrito.

Em casos com histopatologia atípica, a análise imuno-histoquímica é fundamental. No nosso caso, foram pesquisados HMB-45, KI-67 e MELAN-A. O peptídeo antigênico MELAN-A é um dos mais estudados e é expresso em melanócitos saudáveis e em melanomas. É mais comumente usado em adição à proteína S-100 e ao corante HMB-45, na identificação imuno-histoquímica do melanoma maligno.¹⁰ Com esse perfil imuno-histoquímico, associado aos achados clínico-patológicos, conclui-se que é um melanoma variante spitzoide.

Apesar de alguns estudos terem demonstrado a importância do marcador CD99 na diferenciação entre nevo de Spitz e melanoma spitzoide, no caso relatado não foi realizada a sua pesquisa.¹¹

O diagnóstico histopatológico do caso descrito foi estabelecido por uma experiente dermatopatologista.

CONCLUSÃO

O reconhecimento deste raro subtipo de melanoma, com morfologia atípica, é importante devido à alta mortalidade da doença.

Quando o estudo anatomopatológico não for suficiente para o diagnóstico, a análise imuno-histoquímica é uma importante ferramenta para auxílio diagnóstico.

O acompanhamento a longo prazo do paciente é necessário para a realização de estudos sobre prognóstico associado a esta morfologia atípica. ●

REFERÊNCIAS

1. Zacharias DPM, Santos IDAO. Melanoma cutâneo. In: Mélega JM. Cirurgia plástica fundamentos e arte: princípios gerais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p.361-70.
2. Araujo IC, Coelho CMS, Salida GAM, Lana PC, Almeida ACM, Pereira NA, et al. Melanoma cutâneo: aspectos clínicos, epidemiológicos e anatomopatológicos de um centro de formação em Belo Horizonte. Rev Bras Cir Plast. 2014;29(4):497-503.
3. Kim HY, Yoon JH, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. A Case of Spitzoid Melanoma. Ann Dermatol. 2015;27(2):206-9.
4. Kim JY, Choi JE, Ahn HH, Kye YC, Sei SH. A case of spitzoid melanoma with lymph node metastasis in a child. J Korean Med Sei. 2012;27(4):454-7.
5. Kamino H. Spitzoid melanoma. Clin Dermatol. 2009;27(6):545-55.
6. Papageorgiou V, Apalla Z, Sotiriou E, Papageorgiou C, Lazaridou E, Vakirlis S, et al. The limitations of dermoscopy: false-positive and false-negative tumours. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):879-88.
7. Semkova K, Lott JP, Lazova R. Clinicopathologic features and survival in Spitzoid malignant melanoma and conventional malignant melanoma. J Am Acad Dermatol. 2014;71(3):516-20.
8. Crotty KA, Scolyer RA, Li L, Palmer AA, Wang L, McCarthy SW. Spitz naevus versus Spitzoid melanoma: when and how can they be distinguished? Pathology. 2002; 34(1):6-12.
9. Requena C, Botella R, Nagore E, Sanmartín O, Llombart B, Serra-Guillén C, et al. Characteristics of spitzoid melanoma and clues for differential diagnosis with spitz nevus. Am J Dermatopathol 2012;34(5):478-86.
10. Wiltz K, Quereshi H, Patterson J, Mayes DC, Wick MR. Immunostaining for MART-1 in the interpretation of problematic intra-epidermal pigmented lesions. J Cutan Pathol. 2007;34(8):601-5.
11. King MS, Porchia SJ, Hiatt KM. Differentiating spitzoid melanomas from Spitz nevi through CD99 expression. J Cutan Pathol. 2007;34(7):576-80.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Giovanna de Araujo Horcel |  ORCID 0000-0002-8739-3462

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

Juliana da Silva Milhomem |  ORCID 0000-0002-1514-4117

Elaboração e redação do manuscrito.

Camila Crosara |  ORCID 0000-0002-3457-1640

Elaboração e redação do manuscrito.

Adriane Volkmann |  ORCID 0000-0002-7182-5507

Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

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

Aprovação da versão final do manuscrito.

Relato de caso

Autores:

Mariana Sousa Batista¹
 Luís Galante Santiago¹
 André Castro Pinho²
 Ana Maria Carvalho Brinca²
 Ricardo José David Costa Vieira²

¹ Serviço de Dermatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

² Unidade de Cirurgia Dermatológica, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Correspondência:

Mariana Sousa Batista,
 Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
 Avenida Bissaya Barreto, Praceta Prof. Mota Pinto
 3000-075 Coimbra, Portugal
Email: sousabatistamariana@gmail.com

Data de recebimento: 12/05/2019

Data de aprovação: 06/06/2019

Trabalho realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Retalho de Yu na reconstrução de defeitos labiais

Yu's flap for lip reconstruction

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121399>

RESUMO

A reconstrução de defeitos que envolvam até 2/3 da extensão dos lábios é desafiadora, levando-se em consideração a importância funcional e estética desta estrutura. Existem diversas técnicas cirúrgicas descritas para esta finalidade, salientando-se o retalho de Abbé-Estlander, o retalho de Karapandzic e o retalho de Bernard-Burrow-Webster. A escolha da melhor abordagem deve levar em conta a dimensão e localização do defeito e as comorbidades do doente. O retalho de Yu constitui uma alternativa a ser considerada em relação a outros métodos, permitindo obter geralmente excelentes resultados cosmético-funcionais.

Palavras-chave: Lábio; Reconstrução; Retalhos cirúrgicos

ABSTRACT

The reconstruction of defects involving up to 2/3 of the lip extension is challenging, considering the functional and aesthetic importance of this structure. There are several surgical techniques described for this purpose, highlighting the Abbé-Estlander flap, the Karapandzic flap, and the Bernard-Burrow-Webster flap. The choice of the best approach should consider the size and location of the defect as well as the comorbidities of the patient. The reverse Yu flap is an alternative to be considered in relation to other methods, allowing obtaining excellent cosmetic-functional results in general.

Keywords: Surgical flaps; Reconstruction; Lip

INTRODUÇÃO

Tendo em conta a importância funcional e estética dos lábios, muitas técnicas têm sido descritas para a reconstrução dos defeitos cirúrgicos labiais. Os fatores mais relevantes na escolha da abordagem reconstrutiva são a dimensão e a localização do defeito labial, devendo-se considerar limitações impostas pelo estado geral e pelas comorbidades do doente.

Yu *et al* descreveram em 1989¹ um retalho inovador para reconstruir defeitos cirúrgicos do lábio inferior. Este retalho pode ainda ser usado de forma invertida na reconstrução de defeitos do lábio superior.

MÉTODOS E RESULTADOS

O retalho de Yu resulta, na realidade, da combinação de três retalhos locais:

- a) um primeiro retalho de deslizamento romboide que avança para o defeito labial desde a zona bucinadora – tem base superior quando o defeito é do lábio superior e base inferior quando o defeito é do lábio inferior;
- b) um segundo retalho de deslizamento-rotação, com forma aproximadamente triangular, usado para cobrir a zona dadora do primeiro retalho;
- c) um retalho da mucosa jugal para reconstruir o vermelhão.

A estratégia cirúrgica pode se resumir da seguinte forma² (Figuras 1-3):

- 1. Incisão curvilínea ao longo do sulco nasolabial estendendo-se 1cm abaixo da comissura.

- 2. Incisão horizontal a partir da comissura labial até a incisão nasolabial previamente realizada. O comprimento desta incisão deve ser idêntico à largura do defeito cirúrgico quando o retalho de Yu é realizado de forma unilateral, devendo ser metade da largura do defeito quando o retalho de Yu é realizado bilateralmente.
- 3. O primeiro retalho é levantado em plano subcutâneo respeitando-se os limites das incisões anteriores e avançado para a linha média para cobrir o defeito cirúrgico. O segundo retalho é posteriormente dissecado consistindo em pele e tecido subcutâneo da região nasolabial que roda e avança para reconstruir o defeito remanescente da zona dadora do primeiro retalho. É realizada uma incisão de descarga perpendicular ao sulco nasolabial para permitir a rotação do retalho.
- 4. Um terceiro retalho da mucosa jugal de forma aproximadamente triangular é levantado num plano submucoso para reconstruir o vermelhão.

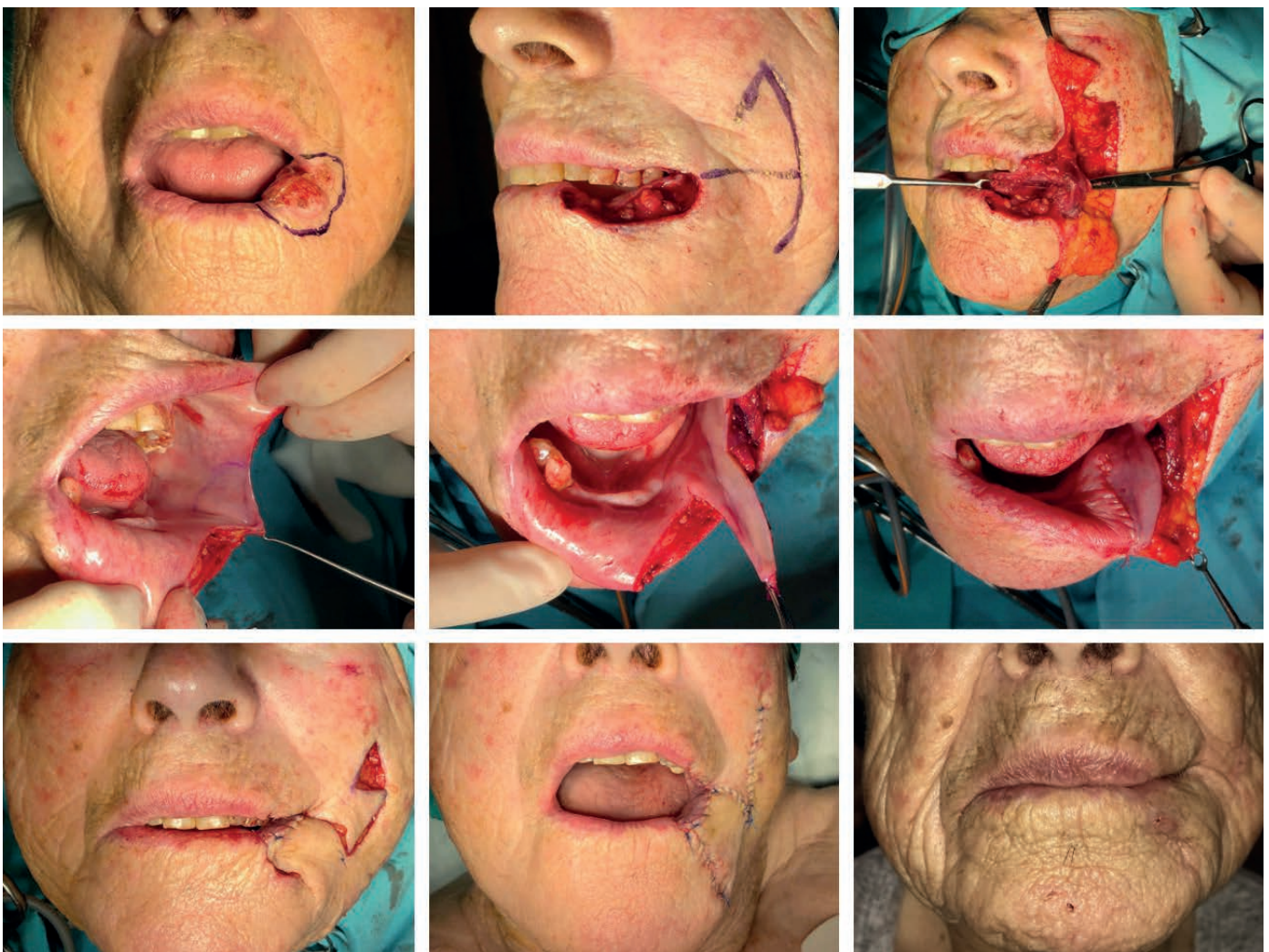


FIGURA 1: Caso 1. CEC lábio inferior. Retalho de Yu unilateral



FIGURA 2:
Caso 2. CEC lábio superior. Retalho de Yu unilateral invertido



FIGURA 3:
Caso 3. CEC lábio inferior. Retalho de Yu bilateral

O retalho de Yu constitui uma boa opção quando o defeito cirúrgico do lábio ocupa mais de 1/3 da extensão do mesmo. Assim, quando aplicado de forma unilateral pode cobrir defeitos de até 2/3 da extensão do lábio. Se realizado bilateralmente, pode reparar defeitos de 2/3 da extensão do lábio ou mesmo defeitos subtotais.^{2,3}

Aplicamos esta técnica na reconstrução de três defeitos labiais extensos, todos eles obtidos após excisão radical de carcinoma espinocelular.

Caso 1: Mulher de 90 anos. Tumor com 2cm, de superfície erosivo-crostosa, localizado ao 1/3 inferior esquerdo do lábio inferior, evoluindo desde há sete meses. A ressecção tumoral originou um defeito cirúrgico que ocupava mais de 1/3 da extensão do lábio. Foi realizado um retalho de Yu unilateral sob bloqueio nervoso infraorbitário e mentoniano esquerdos (Figura 1).

Caso 2: Homem de 82 anos com carcinoma espinocelular com 3cm no maior eixo, ocupando o terço médio do lábio superior. A excisão radical do tumor originou um defeito de espessura total do lábio atingindo quase metade da sua extensão (Figura 2). Foi realizado um retalho de Yu unilateral invertido sob bloqueio nervoso infraorbitário bilateral.

Caso 3: Homem de 88 anos com recidiva de carcinoma espinocelular com cerca de 3cm no maior eixo, ocupando os 2/3 inferiores esquerdos do lábio inferior. A excisão originou um defeito de espessura total ocupando entre 1/2 e 2/3 da extensão do lábio inferior (Figura 3). Sob anestesia geral, o doente foi

submetido a um retalho de Yu bilateral.

Não ocorreram complicações em nenhum dos casos. O resultado cosmético-funcional foi considerado favorável em todos eles, com preservação da continência oral e ausência de microstomia.

DISCUSSÃO

O método de Yu é vantajoso pela preservação funcional do lábio, ao manter a orientação das fibras do músculo orbicular e preservar a continência oral. Apesar de interessar a comissura labial, preserva a localização e a forma da mesma, mantendo a simetria com o lado oposto, mesmo quando realizado de forma unilateral. Esta particularidade é fundamental para a obtenção de um bom resultado estético. Por não implicar limitação para alimentação e fala, é um procedimento cirúrgico que permite celeridade no regresso à vida normal.

Comparativamente a outros retalhos para a mesma finalidade, nomeadamente Karapandzic^{4,5}, Bernard-Burrow-Webster^{6,7} e Abbe-Estlander⁸, o retalho de Yu apresenta vantagens e resultado cosmético compensatório.

O retalho de Karapandzic associa-se a maiores taxas de microstomia com risco de distorção das comissuras labiais.^{9,10} O retalho de Bernard-Burrow-Webster, apesar de não produzir microstomia, resulta, habitualmente, em algum grau de incontinência do esfíncter oral, em particular nas comissuras, podendo igualmente condicionar uma retração do lábio em relação à posição esperada.^{10,11} O retalho de Abbe-Estlander apresenta como

principal desvantagem a necessidade de dois tempos cirúrgicos, especialmente quando o defeito cirúrgico não envolve a comisura, bem como risco de microstomia.¹²

É importante ressaltar que, quando utilizado para reconstrução de defeitos subtotais e totais, o retalho de Yu também pode causar microstomia.¹³ Apesar de uma maior complexidade cirúrgica, este retalho comporta risco muito baixo de lesão de estruturas importantes. No entanto, é necessária a preservação das fibras do músculo *orbicularis oris* pelo risco de prejuízo da

continência oral caso o mesmo seja destruído.

Ao preservar a competência oral e a abertura simétrica da boca, o retalho de Yu garante bons resultados estéticos num único tempo cirúrgico. Se tal for necessário, implica curta permanência hospitalar com rápido retorno do doente às suas atividades de vida diária.

CONCLUSÃO

O retalho de Yu constitui uma excelente alternativa para a reconstrução de defeitos labiais extensos, com resultado cosmético-funcional que pode ser considerado vantajoso em relação a outros procedimentos descritos para a mesma finalidade. ●

REFERÊNCIAS

1. JM Y. A New Method for Reconstruction of the Lower Lip After Tumor Resection Eur J Plast Surg 1989;12:155-9.
2. Casanas Villalba N, Redondo Gonzalez LM, Peral Cagigal B, Perez Villar A. Yu's Technique: An Optimal Local Flap for Lower Lip Reconstruction. J Oral Maxillofac Surg. 2017;75(1):207-213.
3. Li ZN, Li RW, Tan XX, Xu ZF, Liu FY, Duan WY, et al. Yu's flap for lower lip and reverse Yu's flap for upper lip reconstruction: 20 years experience. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51(8):767-72.
4. Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flaps. Br J Plast Surg. 1974;27(1):93-7.
5. Ethunandan M, Macpherson DW, Santhanam V. Karapandzic flap for reconstruction of lip defects. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Dec;65(12):2512-7.
6. Williams EF, 3rd, Setzen G, Mulvaney MJ. Modified Bernard-Burow cheek advancement and cross-lip flap for total lip reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;122(11):1253-8.
7. C B. Cancer de la levre inferieure: restauratio a l'aide de lembeaux quadrilataires-lateraux querison. Scalpel. 1852;5:162-4.
8. Kumar A, Shetty PM, Bhambar RS, Gattumeedhi SR, Kumar RM, Kumar H. Versatility of abbe-estlander flap in lip reconstruction - a prospective clinical study. J Clin Diagn Res. 2014;8(10):NC18-21.
9. Closmann JJ, Pogrel MA, Schmidt BL. Reconstruction of perioral defects following resection for oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2006;64(3):367-74.
10. Brinca A, Andrade P, Vieira R, Figueiredo A. Karapandzic flap and Bernard-Burrow-Webster flap for reconstruction of the lower lip. An Bras Dermatol. 2011;86(4 Suppl 1):S156-9
11. Konstantinovic VS. Refinement of the Fries and Webster modifications of the Bernard repair of the lower lip. Br J Plast Surg. 1996;49(7):462-5.
12. Kronic AL, Weitzul S, Taylor RS. Advanced reconstructive techniques for the lip and perioral area. Dermatol Clin. 2005;23(1):43-53, v-vi.
13. Bai S, Li RW, Xu ZF, Duan WY, Liu FY, Sun CF. Total and near-total lower lip reconstruction: 20 years experience. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43(3):367-72.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Mariana Sousa Batista |  ORCID 0000-0003-3442-615X
Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Luís Galante Santiago |  ORCID 0000-0003-2587-5535
Obtenção, análise e interpretação dos dados.

André Castro Pinho |  ORCID 0000-0001-6433-311X
Revisão crítica do manuscrito.

Ana Maria Carvalho Brinca |  ORCID 0000-0002-7539-9912
Revisão crítica do manuscrito.

Ricardo José David Costa Vieira |  ORCID 0000-0002-5914-9171
Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Relato de caso

Autores:

Ana Cláudia Cavalcante Espósito¹
 Eliandre Palermo¹
 Osório Alves C. de Castro Lara²
 Marcela Pesce de Souza²
 Mariana Bellini Vieira¹
 Luiz Roberto Terzian¹

¹ Serviço de Cirurgia Micrográfica de Mohs da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), Brasil.

² Cirurgia Dermatológica da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), Brasil.

Correspondência:

Luiz Roberto Terzian
 Av. Albert Einstein, 627 - bloco A1 - 1º andar - sala 122
 Morumbi
 05652-900 - São Paulo (SP), Brasil
 Email: terzian@mohs.com.br

Data de recebimento: 31/05/2018

Data de aprovação: 06/06/2019

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Retalhos cirúrgicos para fechamento de defeitos faciais sincrônicos

Surgical flaps for closing synchronous facial defects

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191121208>

RESUMO

Poucas são as descrições da literatura sobre técnicas cirúrgicas para fechamento de defeitos sincrônicos na face. Relatamos três casos de pacientes com lesões sincrônicas na face, que foram reconstruídas utilizando-se os seguintes tipos de retalhos: dupla rotação Yin-Yang, avanço de dois triângulos de Burrow e combinação de retalho dorsal nasal associado a retalho de transposição. As reconstruções de defeitos sincrônicos na face representam desafios aos cirurgiões dermatológicos, especialmente quando uma das lesões se localiza no nariz. Nos casos que envolvem defeitos relativamente pequenos e não tão distantes entre si, há a possibilidade de se realizar um retalho único para fechamento de ambos os defeitos.

Palavras-Chave: Retalhos cirúrgicos; Cirurgia de Mohs; Carcinoma basocelular

ABSTRACT

There are a few descriptions in the literature on surgical techniques for the closure of synchronous facial defects. We report three cases of patients with synchronous lesions on the face, which were reconstructed using the following types of flaps: Yin-Yang double-opposing rotation; Burrow's triangle advancement; and a combination of the dorsal nasal flap with the transposition flap. Reconstructions of synchronous facial defects represent challenges to dermatologic surgeons, especially when one of the lesions is located in the nose. In cases involving relatively small defects and not so far apart, there is the possibility of a single flap to close both defects.

Keywords: Surgical flaps; Mohs surgery; Carcinoma, basal cell

INTRODUÇÃO

O local mais comum de ocorrência do câncer de pele é a face. O tratamento cirúrgico destas lesões exige conduta pautada nos princípios oncológicos associada a reconstruções funcionais e estéticas.¹

A literatura reúne inúmeros relatos de retalhos utilizados para fechamento de defeitos únicos faciais, mas poucas são as descrições de fechamento simultâneo de duas lesões próximas.¹ A ocorrência sincrônica de lesões faciais, submetidas à exérese e a fechamento no mesmo ato cirúrgico, representa um desafio ao cirurgião dermatológico.²

RELATO DOS CASOS

Caso 1 – Paciente feminina, 76 anos, sem comorbidades, foi submetida à cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) para exérese de carcinoma basocelular (CBC) superficial (tamanho inicial: 0,8cm x 0,6cm) na asa nasal direita, e carcinoma espinocelular *in situ* bem diferenciado (tamanho inicial: 0,4cm x 0,4cm) no dorso nasal. Foi necessária apenas uma fase para ressecção completa de ambos os tumores. Os defeitos finais mediam 1,2cm x 1,2cm (asa nasal) e 0,6cm x 0,6cm (dorso nasal) (Figuras 1 A e B). Devido à proximidade das lesões e ao tamanho relativamente pequeno dos defeitos, foi possível utilizar a pele íntegra entre as lesões para realizar um retalho de dupla rotação Yin-Yang para fechamento de ambos os defeitos (Figuras 1B e C). No sétimo dia pós-operatório, o resultado estético-funcional foi muito satisfatório, sem quaisquer distorções da ponta ou asa nasal (Figura 2).

Caso 2 – Paciente masculino, de 53 anos, sem comorbidades, apresentava, há um ano, três lesões assintomáticas na face, que foram operadas no mesmo ato cirúrgico pela técnica da CMM. Na glabella, apresentava CBC sólido e micronodular de

1,3cm x 0,9cm, sendo necessária apenas uma fase para sua ressecção completa. O defeito cirúrgico final desta lesão media 2,2cm x 1,3cm e o fechamento foi direto (borda a borda).

Já na parede nasal lateral esquerda, havia um CBC sólido de 1,0cm por 1,0cm, que foi ressecado completamente após duas fases (defeito final: 1,9cm x 1,9cm). Próximo a este, na região malar esquerda, foi ressecado um CBC micronodular (tamanho inicial: 0,6cm x 0,5cm) em uma fase cirúrgica (defeito final: 1,4cm x 1,3cm). A pele íntegra localizada entre os defeitos permitiu a realização do retalho de avanço de dois triângulos de Burrow (Figura 3).

Caso 3 – Paciente feminina, 79 anos, ex-trabalhadora rural, portadora de três lesões faciais que foram ressecadas por CMM (uma fase para todas). A primeira era um CBC adenoide (0,6cm x 0,5cm) na região supralabial direita, cujo defeito final (1,4cm x 1,0cm) foi fechado borda a borda.

Atingindo a ponta e o dorso nasal, havia um CBC sólido (1,9cm x 1,3cm), cujo defeito cirúrgico final mediu 2,4cm x 1,7cm; na asa nasal esquerda, observava-se outro CBC sólido

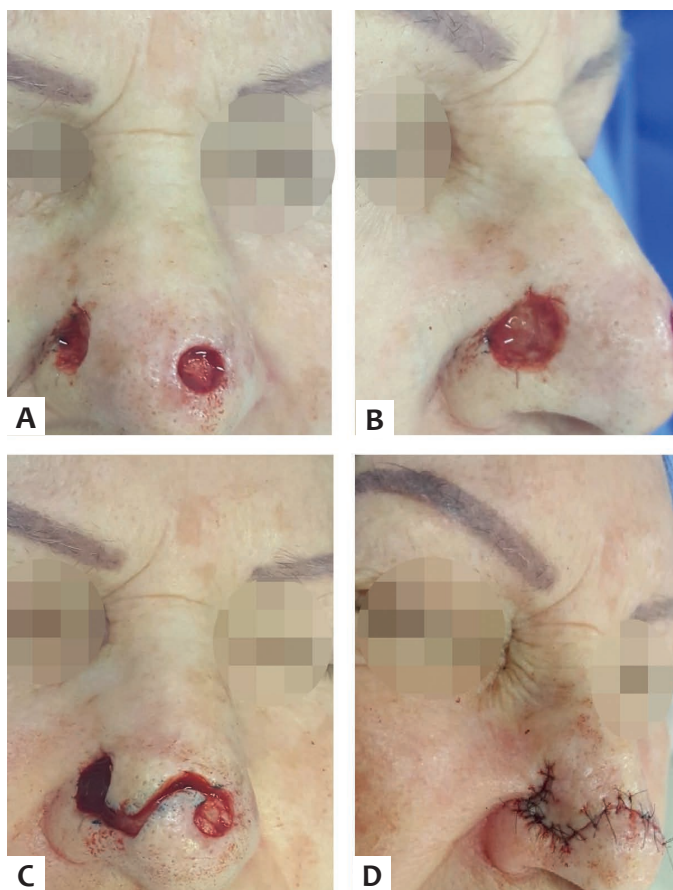


FIGURA 1: A: Defeitos cirúrgicos sincrônicos (asa nasal direita e ponta); B: Detalhe da lesão da ponta nasal; C: Desenho do retalho de dupla rotação Yin-Yang; D: Pós-operatório imediato



FIGURA 2: Sétimo dia pós-operatório, com resultado estético-funcional muito satisfatório



FIGURA 3: A: Três defeitos cirúrgicos - glabella, parede lateral nasal esquerda e malar. Entre os defeitos nasal e malar, pode-se notar o desenho do retalho de avanço de dois triângulos de Burrow. B: Pós-operatório imediato, tendo sido a lesão da glabella fechada borda a borda

(0,8cm x 0,6cm), cujo defeito cirúrgico mediu 1,2cm x 0,8cm. O tamanho e a localização das lesões não permitiram o fechamento de ambos os defeitos com apenas um retalho. Optou-se então por retalhos combinados: retalho dorsal nasal para fechamento do defeito maior, sendo que a pele íntegra entre os defeitos foi utilizada para transpor e fechar o defeito da asa nasal (Figura 4). Não houve distorções da asa ou da ponta nasal.

DISCUSSÃO

Nos três casos apresentados, pelo menos uma das lesões localizava-se no nariz, que é o local da face mais acometido pelo câncer de pele (25,5% dos casos) e também o que imputa maior dificuldade para reconstruções.^{3,4} Quando os defeitos cirúrgicos são duplos - e especialmente quando pelo menos um deles é localizado no nariz -, exige-se do dermatologista grande conhecimento técnico e certo grau de criatividade.²

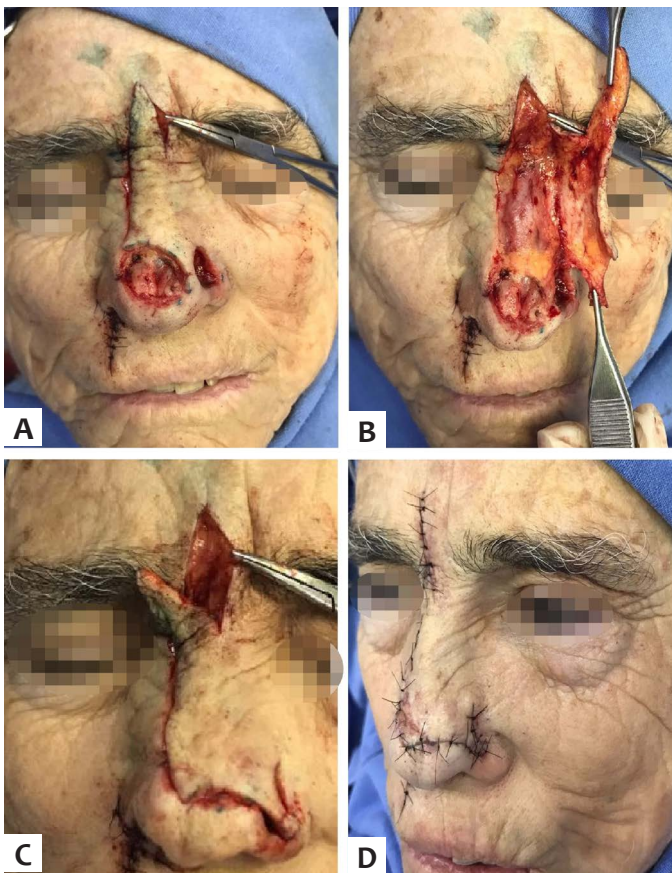


FIGURA 4: A: Defeito cirúrgico na ponta/dorso nasal e asa nasal esquerda, tendo sido já incisado o retalho dorsal nasal. B: Descolamento de todo o tecido que recobre o dorso nasal. C: Demonstração do fechamento do defeito final: o retalho dorsal nasal recobrimo do defeito da ponta/dorso nasal e a transposição da pele entre os dois defeitos é capaz de fechar o defeito da asa nasal. D: Resultado cirúrgico final

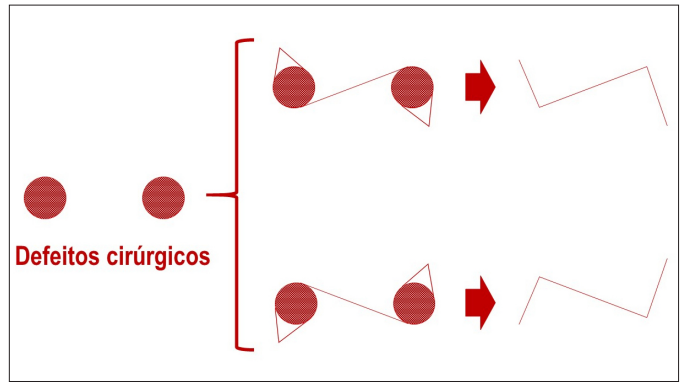


FIGURA 5: Opções de desenho para o retalho de avanço de dois triângulos de Burrow

No caso 1, foi utilizado um retalho de rotação duplo para fechamento concomitante das lesões. Desenha-se uma linha curva em “S”, que tangencia os dois defeitos, realizando-se, em seguida, o movimento de dupla rotação. Tal retalho é também chamado de Yin-Yang, tendo em vista o desenho do retalho ser semelhante ao símbolo chinês.¹

Já no caso 2, o fechamento ocorreu por meio do retalho de avanço de dois triângulos de Burrow. O planejamento do retalho é relativamente simples: desenha-se uma linha tangencial aos defeitos que os une. Em seguida, desenharam-se os triângulos de compensação (triângulos de Burrow), um em cada defeito, em oposição ao local de incisão tangencial. Logo, para cada par de defeitos há duas possibilidades de desenho deste retalho (Figura 5). Cabe ao cirurgião dermatológico avaliar qual opção é a mais favorável, tendo em vista a mobilidade dos tecidos, linhas de tensão da pele e rítides do paciente.^{5,6} A linha de sutura resultante, apesar de longa, é bastante estética (formato em Z) e promove uma diminuição da tensão na linha de incisão.^{5,6}

No caso 3, a ocorrência de dois defeitos cirúrgicos grandes, em locais com pouca redundância de tecido, não permitiu o fechamento primário ou a reconstrução utilizando-se um único retalho local.⁷ Uma opção para o fechamento do maior defeito - o da ponta e dorso nasais, seria a realização de enxerto cutâneo; entretanto, a utilização de um tecido com outra coloração, a possível demarcação das bordas e a convexidade natural da ponta nasal tenderiam a um resultado estético desfavorável. Optou-se por realizarem-se dois retalhos independentes: retalho dorsal nasal e retalho de transposição utilizando o tecido íntegro entre os dois defeitos cirúrgicos. Tal associação possibilitou o fechamento de ambos os defeitos e evitou o desvio superior da asa nasal.

O retalho do dorso nasal ou de Rieger envolve os movimentos de rotação e avanço da pele oriundos dos dois terços proximais do nariz e glabella para fechamento de defeito no terço distal do nariz.⁸ É útil para reconstrução de defeitos de até 2,5cm de diâmetro. É considerado um retalho seguro e com pequena morbidade, apesar de mobilizar grandes porções de tecido.⁹ Por meio deste retalho, foi possível o fechamento do maior defeito (ponta nasal). A pele íntegra entre os dois defeitos foi utilizada como retalho de transposição para o fechamento do defeito menor.

CONCLUSÕES


Reconstruções de defeitos sincrônicos na face, em um único ato cirúrgico, representam desafios aos cirurgiões dermatológicos, especialmente quando uma das lesões se localiza no


nariz. Nos casos que envolvem defeitos relativamente pequenos e não tão distantes entre si, há a possibilidade de realizar-se um retalho único para fechamento de ambos os defeitos ●


REFERÊNCIAS


1. Pereira CS, Botero EB, Reis GCN dos, Ota FS. Reconstruction of two defects on the face close to each other: reports of two cases. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016;8(4 Supl. 1):S64-6.
2. Gon ADS, Araújo FM. Zetaplastia como alternativa para fechamento de defeito cirúrgico duplo. *Surg. cosmet. dermatol*. 2015;7(2): 162-164.
3. Deluca J, Tappeiner L, Pichler M, Eisendle K. Using the Peng flap for a wide dorsal nasal defect. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(11):1060-2.
4. Salgarelli AC, Bellini P, Multinu A, Magnoni C, Francomano M, Fantini F, et al. Reconstruction of Nasal Skin Cancer Defects with Local Flaps. *J Skin Cancer*. 2011:181093.
5. Boggio P, Gattoni M, Zanetta R, Leigheb G. Burow's triangle advancement flaps for excision of two closely approximated skin lesions. *Dermatol Surg*. 1999;25(8):622-5.
6. Gormley DE. A brief analysis of the Burow's wedge/triangle principle. *J Dermatol Surg Oncol*. 1985;11(2):121-3.
7. Lee DM, Bae YC, Nam SB, Bae SH, Choi JS. Reconstruction of Large Facial Defects via Excision of Skin Cancer Using Two or More Regional Flaps. *Arch Plast Surg*. 2017;44(4):319-23.
8. Redondo P, Bernad I, Moreno E, Ivars M. Elongated Dorsal Nasal Flap to Reconstruct Large Defects of the Nose. *Dermatol Surg*. 2017;43(8):1036-41.
9. Jena A, Gangasani R, Reddy NR, Patnayak R. Reconstruction with Dorsal Nasal Flap after Excision of Basal Cell Carcinoma of the Nose. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2017;10(1):54-5.


CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:


Ana Cláudia Cavalcante Espósito |  ORCID 0000-0001-9283-2354
Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito.

Eliandre Palermo |  ORCID 0000-0002-9320-9967
Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Osório Alves C. de Castro Lara |  ORCID 0000-0003-3899-4293
Elaboração e redação do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Marcela Pesce de Souza |  ORCID 0000-0001-9288-4218
Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Mariana Bellini Vieira |  ORCID 0000-0002-7164-5573
Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Luiz Roberto Terzian |  ORCID 0000-0002-9342-7227
Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.



Surgical & Cosmetic Dermatology

Abril / Maio / Junho 2019

Impresso em Junho 2019