

Surgical & Cosmetic Dermatology

Volume 11 • Número 3 • Julho - Setembro 2019

Tratamento do campo de cancerização
cutâneo

Rejuvenescimento com *lifting* da região cervical
e zetaplastia

Perfis transcricionais da melanogênese
e genes relacionados a antioxidantes
enzimáticos em peles com
hiperpigmentação periorbital

Toxina botulínica e Fenômeno de
Raynaud: terapia útil mas pouco
lembrada para casos severos



SOCIETATE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

APOIO CIENTÍFICO:



Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia
Publicação Trimestral

www.surgicalcosmetic.org.br

PERIODICIDADE TRIMESTRAL

EDITORA-CHEFE

Bogdana Victoria Kadunc

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

CO-EDITORES

Hamilton Ometto Stolf

Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP), Brasil.

Ricardo Vieira

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.



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 ● Julho - Setembro 2019 ● Volume 11 ● Número 3

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

Co-editores:


Hamilton Ometto Stolf 
Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP), Brasil.


Ricardo Vieira 

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Editores de áreas


Dermatologia Cosmética

Doris Hexsel 
Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia, Porto Alegre (RS), Brasil.

Marcia Ramos e Silva 

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Laser e Tecnologia

Celia Kalil 
Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil.


Cirurgia de unhas

Nilton Di Chiacchio 
Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo (SP), Brasil.


Tricologia


Miguel Sanchez Viera 
Instituto de Dermatologia Integral, Madri, Espanha.

Cirurgia Oncológica e de Mohs

Arash Kimyai-Asadi 
Houston Methodist Hospital and Derm Surgery Associates, Houston, Estados Unidos.


Cirurgia Dermatológica Reconstructiva


Lauro Lourival Lopes Filho 
Departamento de Medicina Especializada da Universidade Federal do Piauí, Universidade Federal do Piauí, Teresina (PI), Brasil.

Gisele Viana de Oliveira 

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG), Brasil.


Cirurgia Dermatológica Cosmética

Carlos Gustavo Wambier 
Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven (Connecticut), Estados Unidos.

Emerson Lima 

Santa Casa de Misericórdia, Recife (PE), Brasil.

Diagnóstico por Imagens em Dermatologia

Gisele Gargantini Rezze 
Pós graduação, Fundação Antônio Prudente, São Paulo (SP), Brasil.

Editor Júnior

Felipe Cerci 

Serviço de Dermatologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

Surgical & Cosmetic Dermatology

Conselho Editorial

Ada Trindade Almeida
Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo (SP), Brasil.

Adilson Costa
Emory University School of Medicine, Atlanta/GA, USA.

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'Apparecida 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

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.

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

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

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

Humberto Ponzo
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 Pegas
Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos, Guarulhos (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.

Luís 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.

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.

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 (UNIVASF), 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), Canadá.

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 18° 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.



©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

INFORMAÇÕES SOBRE ASSINATURA NO SITE:
www.surgicalcosmetic.org.br

VALOR DAS ASSINATURAS:
 R\$ 250,00 e \$180 dólares

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 (ICMJE), (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). A inclusão em um registro público de ensaios clínicos é uma condição para a publicação de ensaios clínicos nesta revista, de acordo com as recomendações do ICMJE.

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.

Preprint

A revista S&CD procura manter suas normas em constante atualização, caminhando em conjunto com as tendências da publicação científica. Aceitamos os Preprints como forma de incentivo à comunicação entre os autores e para dar agilidade à ciência.

Preprint é um manuscrito científico previamente depositado pelos autores em repositórios, afim de disseminar os dados de pesquisa mais rapidamente. Depositar um manuscrito em plataforma de Preprints não é considerado publicação duplicada. No entanto, a S&CD não aceita manuscritos já publicados anteriormente em outro periódico.

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 quando aprovado, o autor correspondente será comunicado sobre a aprovação e depois sobre a publicação, também receberá uma prova final para aprovação e correções.

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 baseada 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 abreviaturas, 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.org>)

2 – ARTIGO ORIGINAL

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

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

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

Métodos: Explicar como o estudo foi feito:

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

b- Local: indicar onde o estudo foi realizado (instituição privada ou pública), citar que a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa de sua instituição, os procedimentos de seleção, os critérios de inclusão e exclusão, e o número inicial de pacientes.

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

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

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

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

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

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

3 - COMUNICAÇÕES

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

4 - DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

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

5 - COMO EU FAÇO?

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



6 - RELATO DE CASO

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

7 - CARTAS

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

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia
 JULHO/AGOSTO/SETEMBRO 2019 • Volume 11 • Número 3
 ISSN:1984-5510
 Online ISSN: 1984-8773

	
Artigo de Revisão / Review Articles	
Anomalias vasculares: revisão da classificação, dos aspectos clínicos e terapêuticos <i>Vascular anomalies: review of classification, clinical and therapeutic aspects</i>	175
Ludmilla Cardoso Gomes, Abes Mahmed Amed Filho, Mariana Figueiroa Careta, Isabelle I Hue Wu, Vivian Barzi Loureiro, Luis Antonio Ribeiro Torezan	
Tratamento do campo de cancerização cutâneo <i>Treatment of cutaneous cancerization field</i>	187
Lauro Lourival Lopes Filho, Lauro Rodolpho Soares Lopes	
<hr/>	
	
Artigos Originais / Original Articles	
Perfis transcricionais da melanogênese e genes relacionados a antioxidantes enzimáticos em peles com hiperpigmentação periorbital <i>Transcriptional profiles of melanogenesis and genes related to enzymatic antioxidants in skins with periorbital hyperpigmentation</i>	195
Lee Siew-Keah, Chua Ang Lim, Chia Kam Weng, Lee Chew Kek, Lee Bang Rom, Lim Chai Leng, Tan Geok Puan	
Estudo comparativo, <i>split face</i> entre luz intensa pulsada com modo <i>pulse-in-pulse</i> e peeling de ácido retinoico 5% para o tratamento do melasma <i>Comparative split-face study between pulse-in-pulse intense pulsed light therapy and 5% retinoic acid peel for melasma treatment</i>	200
Ana Paula Dornelles Manzoni, Fabiane Kumagai Lorenzini, Caroline Lipnharski, Magda Blesmann Weber	
Técnica de aplicação superficial com ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada para o tratamento de linhas e rugas <i>Superficial application technique with cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for the treatment of lines and wrinkles</i>	205
Marisa Gonzaga da Cunha, Ana Lúcia Gonzaga da Cunha, Luciana Gasques de Souza, Carlos D. Aparecida Machado Filho	
Nova técnica de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico: <i>delta V lifting</i> <i>New facial rejuvenation technique with Hyaluronic Acid: Delta V Lifting</i>	211
Carlos Roberto Antonio, Livia Arroyo Trídico, Ana Luiza Valle Esteves	
Avaliação comparativa do tratamento de melasma com microagulhamento associado ou não ao <i>drug delivery</i> <i>Comparative assessment of microneedling with or without drug delivery in melasma treatment</i>	216
Giovana Larissa Prado Leite Agostinho, Renan Tironi Giglio de Oliveira, Ana Paula da Silva Urzedo, Marisa Gonzaga da Cunha, Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho	
Toxina botulínica e Fenômeno de Raynaud: terapia útil mas pouco lembrada para casos severos <i>Botulinum toxin for Raynaud's phenomenon: an usefull but seldom reminded therapy for severe cases</i>	221
Elisa Raquel Martins da Costa Marques, Ada Regina Trindade de Almeida, Vanessa Rocha de Moura Moreira, Maria Victoria Suarez Restrepo	
Avaliação da qualidade de vida de pacientes com hidradenite supurativa em uso de <i>adalimumab</i> : estudo-piloto <i>Quality of life assessment of patients with hidradenitis supurativa using adalimumab: a pilot study</i>	228
Bárbara Álvares Salum Ximenes, Luiz Fernando Froes Fleury Jr, Taiane Medeiros Terra, Ana Maria Quintero Ribeiro, Rafael Ferreira Junqueira, Alexandra Sousa Freire, Flávia Tandaya Grandi Miranda, Marina Dumont Palmerston Peres	

Sumário / Table of contents

Diagnóstico por Imagem / *Diagnostic Imaging*

- "Aspecto em ruína" na dermatoscopia da borda livre ungueal - uma pista diagnóstica para onicomicose 232
"Ruin appearance" in nail free margin dermoscopy - a diagnostic clue for onychomycosis
 Cristina Diniz Borges Figueira de Mello, Nilton Di Chiacchio

Como eu faço?/ *How I do?*

- Retalho *jigsaw puzzle*: uma técnica cirúrgica inusitada de reconstrução da asa nasal 234
Jigsaw puzzle advancement flap: an unusual surgical technique for nasal alar reconstruction
 José Antônio Jabur da Cunha, Nabila Scabine Pessotti, Caroline Andrade Rocha, Flávia Nunes Maruyama
- Toxina botulínica no tratamento de sequelas da paralisia facial: área de atuação do dermatologista 238
Botulinum toxin in the treatment of facial paralysis sequelae: dermatologist's area of expertise
 Chan I Thien, Mairam Santos Steffen, Mariana Rita de Novaes Fernandes, Daniela Alves Pereira Antelo

Relatos de Caso / *Case Reports*

- Nevo lipomatoso cutâneo superficial: apresentação incomum 244
Nevus lipomatosus cutaneous superficialis: unusual presentation
 Maria Claudia Almeida Issa, Diego Cerqueira Alexandre, Aline Cairo Fassini, Camila de Oliveira Bento, Flávio Barbosa Luz, Enof Aparecida Guedes Vilar
- Emprego do retalho de avanço em ilha (V-Y) na reconstrução labial após cirurgia micrográfica de Mohs: relato de três casos 248
Use of island advancement flap (V-Y) in lip reconstruction after Mohs micrographic surgery: report of three cases
 Heloísa Del Castanhel Ubaldo, Marcos Noronha Frey, Gerson Dellatorre
- Rejuvenescimento com lifting da região cervical e zetaplastia 252
Rejuvenation with cervical lifting and zetaplasty
 Leonardo Rotolo Araújo, Joaquim Mesquita Filho, Guillermo Loda

Anomalias vasculares: revisão da classificação, dos aspectos clínicos e terapêuticos

Vascular anomalies: review of classification, clinical and therapeutic aspects

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131445>

RESUMO

As anomalias vasculares correspondem a um extenso espectro de alterações que se dividem em dois grupos principais: 1) tumores vasculares, que representam as lesões proliferativas e 2) malformações vasculares, originadas por ectasias nos vasos, sejam elas capilares, venosas ou linfáticas. Este artigo revisa as principais anomalias vasculares observadas na prática dermatológica, suas principais classificações e tratamentos disponíveis, com enfoque na utilização de *lasers* e luz intensa pulsada para clareamento das lesões vasculares cutâneas, sobretudo naquelas decorrentes de malformações.

Palavras-Chave: Vascular malformations; Hemangioma; terapia a Laser; Terapia de luz pulsada intensa; Dermatologia; Neoplasias vasculares

ABSTRACT

Vascular anomalies correspond to a broad spectrum of changes that fall into two main groups: 1) vascular tumors, which represent proliferative lesions, and 2) vascular malformations, caused by ectasia in vessels, whether capillary, venous or lymphatic. This article reviews the main vascular anomalies observed in dermatological practice, their main classifications and available treatments, focusing on the use of lasers and intense pulsed light to lighten cutaneous vascular lesions, especially those resulting from malformations.

Keywords: vascular Malformations; Hemangioma; Vascular neoplasms; Laser therapy; Intense pulsed light therapy; Dermatology

INTRODUÇÃO

As anomalias vasculares apresentam um amplo espectro clínico, desde uma manifestação cutânea somente estética até lesões que ameaçam a vida. Predominam em crianças e adultos jovens, podendo ser classificadas em lesões proliferativas (tumoriais) e malformações vasculares.^{1,2} A distinção dessas lesões é difícil devido à sua diversidade fenotípica e, não raramente, o termo “hemangioma” é utilizado equivocadamente para descrever malformações vasculares.^{1,3} Devido ao grande número de doenças que se configuram como anomalias vasculares, aqui serão revisadas aquelas de maior interesse dermatológico bem como suas principais abordagens terapêuticas.

Artigos de Revisão

Autores:

Ludmilla Cardoso Gomes¹
Abes Mahmed Amed Filho¹
Mariana Figueiroa Careta¹
Isabelle I Hue Wu¹
Vivian Barzi Loureiro¹
Luis Antonio Ribeiro Torezan¹

¹ Ambulatório de Laser, Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Ludmilla Cardoso Gomes
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
Instituto Central do Hospital das Clínicas, Departamento de Dermatologia
05403-000 São Paulo (SP), Brasil.
e-mail: ludcardosog@hotmail.com

Data de recebimento: 12/08/2019

Data de aprovação: 15/09/2019

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



Classificação das anomalias vasculares

A classificação mais antiga das anomalias vasculares foi descrita em 1863 por Virchow, que as dividiu em angioma simples, angioma cavernoso, angioma racemoso e linfangioma, considerando a patologia das lesões.¹

Ao longo do tempo, a nomenclatura das anomalias vasculares sofreu modificação e, em 1982, Mulliken e Glowacki propuseram uma classificação que correlacionava o quadro clínico com a história natural e histopatologia das lesões, dividindo-as em dois tipos principais: hemangiomas e malformações vasculares.^{2,3} Ao analisarem a evolução clínica e as características celulares de 49 espécimes de lesões vasculares, os autores identificaram diferenças que embasaram a nova nomenclatura. Os hemangiomas, na fase proliferativa, apresentaram hiperplasia endotelial com incorporação de ³H-timidina (marcador de proliferação celular), formação de membrana basal multilaminada subendotelial e, clinicamente, caracterizavam-se por crescimento rápido na primeira infância. Na fase involutiva, os hemangiomas exibiram fibrose histológica e deposição de gordura, agregação celular de ³H-timidina baixa ou ausente e regressão clínica da lesão. O endotélio dos hemangiomas mostrava na histologia corpos de Weibel-Palade, presença de fosfatase alcalina e produção do fator VIII. Por outro lado, observaram que as malformações vasculares não revelaram incorporação da ³H-timidina e mantiveram características estruturais celulares normais.⁴

Em 1996, a ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*) adotou a divisão das anomalias vasculares em tumores e malformações, utilizando essa classificação por mais de uma década.^{1,3}

A partir de 2013, um grupo de líderes da ISSVA buscou atualizar a classificação das anomalias vasculares, a fim de descrever novas descobertas, incluindo informações genéticas e histológicas. Em 2014, então, acrescentou a descrição de doenças associadas às anomalias vasculares, como as Síndromes de Klippel-Trenaunay e de Sturge-Weber, por exemplo.¹ As clássicas denominações: hemangioma capilar, hemangioma cavernoso e hemangioma tuberoso foram abolidas.² A figura 1 resume a classificação da ISSVA adotada em 2014.

Em 2018, a ISSVA apresentou uma evolução na classificação dessas anomalias, com identificação de novos genes implicados em algumas doenças (Quadro 1).⁵

Ainda segundo a ISSVA, existem algumas anomalias vasculares provisoriamente sem classificação, porque não se definiu se são tumores ou malformações ou porque suas características clínico-patológicas ainda são incompletamente compreendidas. São exemplos: o hemangioma intramuscular; angioqueratoma; hemangioma sinusoidal; tumor acral arteriovenoso; linfangioendoteliomatose multifocal com trombocitopenia/ angiomatose cutâneo-visceral com trombocitopenia; hamartoma de tecido mole tipo PTEN/ angiomatose de tecido mole; anomalia vascular fibroadiposa.⁵

É de grande importância a diferenciação entre as malformações e os tumores vasculares que se apresentam durante a infância, uma vez que o diagnóstico pode mudar o direcionamento do tratamento e o desfecho para o paciente. É fundamental, também, o conhecimento de que as anomalias vasculares podem ter diversos efeitos no desenvolvimento psicossocial da criança, pois dependendo de sua localização, extensão e gravidade podem causar desfiguração estética importante.

1.1 Tumores vasculares

Os tumores vasculares são neoplasias caracterizadas pelo aumento da proliferação das células endoteliais. As lesões, geralmente, crescem rapidamente e a maioria não está presente ao nascimento, seguindo uma fase de proliferação e uma posterior involução. Podem ser classificados como benignos, localmente agressivos e malignos, baseando-se no comportamento celular.¹

O hemangioma da infância, o hemangioma congênito, o angioma em tufo e o granuloma piogênico são exemplos de tumores vasculares benignos. O hemangioendelioma kaposiforme (HEK) exemplifica os tumores localmente agressivos ou *borderline*. O angiossarcoma e o hemangioendelioma epitelióide, por sua vez, representam os tumores vasculares malignos, os quais não serão aqui abordados.^{1,2}

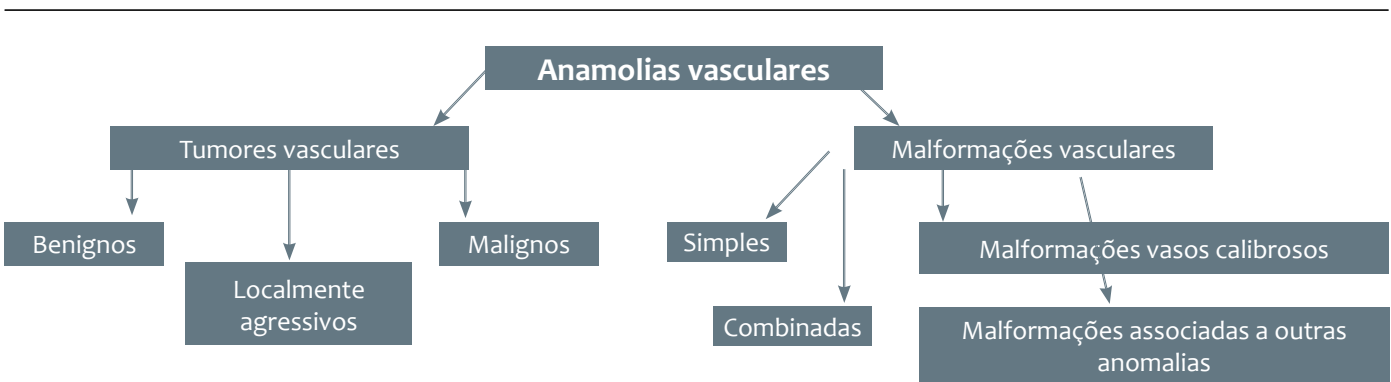


FIGURA 1: Classificação das anomalias vasculares
Fonte: ISSVA (2014)

QUADRO 1: Relação das principais anomalias vasculares com os respectivos genes causais	
Anomalias Vasculares	Genes envolvidos
Tumores Vasculares Benignos Hemangioma Congênito Angioma em tufo Granuloma piogênico	GNAQ/GNA11 GNA14 BRAF/RAS/GNA14
Tumores Vasculares localmente agressivos (borderline) Hemangioendotelioma kaposiforme	GNA14
Tumores Vasculares Malignos Angiossarcoma Hemangioendotelioma epitelióide	MYC CAMTA1/TFE3
Malformações Vasculares Capilares Mancha vinho do Porto Não síndrômica Associada a anomalias oculares ou do sistema nervoso central Associada à hipertrofia óssea ou de tecidos moles	GNAQ GNAQ GNAQ GNA11
Malformações Linfáticas Microcística/ macrocística ou combinada	PIK3CA
Malformações Venosas	TEK (TIE2)/PIK3CA
Malformações Vasculares associadas a outras anomalias Síndrome de Klippel-Trenaunay Síndrome de Parkes Weber Síndrome de Sturge-Weber Síndrome de Maffucci Síndrome de Proteus Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	PIK3CA RASA1 GNAQ IDH1/IDH2 AKT1 PTEN

Adaptado da International Society for the Study of Vascular Anomalies (2018)⁵

1.1.1 Hemangioma da infância

O hemangioma da infância (HI) é o tumor vascular benigno mais comum entre as crianças, com incidência de 4 a 10%, observado com maior frequência na região cervicofacial (80% dos casos), no sexo feminino e em caucasianos.^{1,2} Podem apresentar componente superficial (máculas e pápulas telangiectásicas), profundo (nódulos azulados mal delimitados, de consistência fibroelástica) ou misto. Nas primeiras semanas de vida, observa-se uma fase de rápido crescimento, até oito a 12 meses de idade, quando a maioria dos HIs atingiu seu crescimento máximo. A partir de então, inicia-se uma fase involutiva do tumor, com clareamento da coloração e diminuição de seu volume. Cerca de 20 a 50% dos HIs envolvem deixando áreas cicatriciais com atrofia, hipopigmentação, tecido fibroadiposo, ou telangiectasias residuais.²

A imuno-histoquímica é positiva, em todas as fases evolutivas do HI, para o GLUT-1, que é um transportador de glicose normalmente expresso no endotélio da microvasculatura do cérebro, retina, endoneuro, placenta, mas não expresso na pele normal. A positividade do GLUT-1 diferencia o HI das malformações vasculares e do hemangioendotelioma kaposiforme.²

As citocinas mais estudadas envolvidas na patogênese do HI são VEGF, b-FGF, metaloproteinases (MMP) 2 e 9, fator de crescimento semelhante à insulina, osteoprotegerina e enzima conversora de angiotensina.

O tratamento consiste no acompanhamento quando as lesões forem pequenas e sem complicações associadas, visto que a maior parte dos HIs involuiu espontaneamente.

Na maioria dos casos, opta-se pelo tratamento tópico, mas deve-se instituir tratamento sistêmico imediato nos casos de hemangiomas potencialmente desfigurantes, na presença de risco de sequelas funcionais ou risco de obstrução de vias aéreas. Em 2008, introduziu-se o uso do betabloqueador sistêmico para o tratamento do HI e, a partir de então, o propranolol é descrito como droga de escolha para esses tumores.²

1.1.2 Hemangioma congênito

O hemangioma congênito é um tumor vascular completamente formado ao nascimento e que não apresenta proliferação pós-natal. Pode ser identificado intraútero, por meio de ultrassonografia obstétrica, geralmente no terceiro trimestre da gestação. Apresenta-se como placas ou massas exofíticas solitárias, de cor violácea e superfície telangiectásica, podendo ter áreas hipocrômicas no centro e na periferia. A imuno-histoquímica é negativa para GLUT-1 nesses tumores.²

De acordo com a história natural, é classificado em: rapidamente involutivo, parcialmente involutivo e não involutivo.¹

O tratamento desse hemangioma depende do seu tamanho, sua localização, presença ou não de complicação associada, como ulceração, sangramento e dor. A aplicação do *pulsed dye laser* (laser de corante pulsado) pode melhorar o aspecto superficial da lesão e tem aplicabilidade nas lesões residuais dos tumores que não regrediram completamente.²

1.1.3 Angioma em tufos

O angioma em tufos (AT) é um tumor vascular raro e benigno, também conhecido por angioblastoma de Nakagawa ou hemangioma capilar progressivo. Localiza-se mais comumente em região cervical, ombro e tronco superior. Poucos casos estão presentes ao nascimento ou associados à hiperidrose ou hipertricose.¹ Apresenta risco de associação com fenômeno de Kasabach-Merritt, em que ocorre trombocitopenia grave com coagulopatia leve a moderada. Não há tratamentos efetivos para o AT, sendo descrito o uso de interferon alfa (IFN-alfa) e *laser*.²

1.1.4 Granuloma piogênico

O granuloma piogênico é um tumor vascular benigno comum. Também descrito como hemangioma capilar lobular, a maioria é adquirida e se manifesta como um nódulo ou pápula eritematosa, geralmente com colarete descamativo e superfície sangrante. Pode localizar-se em qualquer região da pele e não involui espontaneamente. São opções terapêuticas: o uso de timolol tópico, a eletrocoagulação, *laser*, crioterapia e exérese cirúrgica.²

1.1.5 Hemangioendotelioma kaposiforme

O hemangioendotelioma kaposiforme (HEK) é um tumor vascular raro, localmente agressivo. O HEK e o angioma em tufos (AT) são considerados, por alguns autores, como espectros da mesma doença.

O HEK está presente ao nascimento ou precocemente na infância e é mais frequente em tronco, extremidades e região retroperitoneal. Clinicamente, é observado como mácula ou placa eritemato-acastanhada que evolui para tumoração mal delimitada de consistência endurecida, semelhante ao angioma em tufos. Trata-se de um tumor GLUT-1 negativo à imuno-histoquímica.²

Assim como o AT, o HEK tem risco de associação com fenômeno de Kasabach-Merritt.²

1.2 Malformações vasculares

As malformações vasculares são causadas por alteração na angiogênese, durante o período embriológico, apresentando ectasia vascular com crescimento endotelial normal.^{1,6} Acometem 0,3 a 0,5% da população e estão presentes ao nascimento em 90% dos casos. Aumentam em extensão acompanhando o crescimento da criança, sem involução espontânea.^{1,2,6} Embora usualmente esporádicas, as malformações vasculares podem ser familiares e determinadas geneticamente.⁶

Em 2018, Al-Olabi *et al* estudaram as malformações vasculares esporádicas com causas genéticas excluídas, sequenciaram o DNA do tecido de pacientes com lesões vasculares e descobriram a presença de múltiplas variantes de ativação em mosaico de quatro genes da via RAS/MAPK (KRAS, NRAS, BRAF e MAP2K1), comumente ativada em casos de câncer. Em seguida, testaram o uso do vemurafenibe, um inibidor de BRAF, em modelo animal com mutações nessa via, e observaram melhora das lesões vasculares e restabelecimento do fluxo sanguíneo em malformações arteriovenosas.⁷

As malformações vasculares dividem-se em quatro grupos: malformações simples, combinadas, de grandes vasos e associadas a outras anomalias (ósseas, de tecidos moles, viscerais).¹

1.2.1 Malformações simples

São malformações compostas por apenas um tipo de vaso: capilar, linfático ou venoso.

1.2.1.1 Malformações capilares

As malformações capilares consistem na dilatação de capilares e/ou vênulas pós-capilares e afetam principalmente pele e mucosa. Apresentam-se desde o nascimento e geralmente persistem ao longo da vida. Podem escurecer e tornar-se mais espessas com o crescimento da criança, manifestar-se isoladamente ou associadas a aumento de tecidos moles e ósseos.^{1,6}

1.2.1.1.1 Mancha vinho do Porto

A mancha vinho do Porto é uma malformação vascular congênita simples capilar, geralmente de manifestação unilateral, segmentar, sem tendência à involução.^{2,6} Também conhecida como nevo flâmeeo, comumente é citada de forma equivocada como “hemangioma plano”. Não tem predileção por sexo e é menos frequente nas populações asiática e afro-americana. É a segunda malformação vascular congênita mais comum na infância, caracterizada pela ectasia de capilares e vênulas na derme, o que resulta no aumento de hemoglobina na pele, dando-lhe pigmentação mais avermelhada ou purpúrica.^{8,9}

Propõe-se que a mancha vinho do Porto origina-se de irregularidades no desenvolvimento neural e de mutações genéticas, que podem ser familiares ou esporádicas.^{6,8,9} Recentemente, foi associada à mutação em mosaico no gene GNAQ.^{2,5}

Mutações na expressão do RASA 1 e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) também foram implicadas na patogênese e progressão dessas lesões.^{5,10}

Em 1986, Smoller e Rosen documentaram uma redução significativa na densidade de fibras nervosas perivasculares em manchas vinho do Porto quando comparadas à pele normal.¹¹ Como o fluxo vascular cutâneo é regulado por mecanismos neurais, alterações na distribuição nervosa afetariam o desenvolvimento dessas lesões.^{8,9,11}

Frequentemente, são observadas na distribuição de dermatômos, envolvendo um ou mais ramos do nervo trigêmeo, quando localizadas na face.^{8,10}

Apresenta-se como uma mácula ou placa de coloração rósea, vermelha ou purpúrica na pele, que escurece progressivamente caso não seja tratada de forma precoce e torna-se hipertrófica ou nodular com o avançar da idade em aproximadamente dois terços dos pacientes aos 50 anos de idade.^{8,10}

Embora possa localizar-se em qualquer região do corpo, a face e a região cervical são as áreas mais afetadas, sobretudo na distribuição dos dermatômos V1 (terço superior da face, innervado pelo ramo oftálmico do nervo trigêmeo) e V2 (região centrofacial, innervada pelo ramo maxilar do trigêmeo) e, quando presente nessas topografias, causa desfiguração acentuada.^{1,2,8}

As manchas vinho do Porto localizadas na face podem associar-se a alterações como hipertrofia da mandíbula, aumento do volume labial, deformidade da mordida e sangramento gengival espontâneo.²

Quando localizadas em face e pescoço, essas manchas respondem melhor ao tratamento com *laser*, comparando-se às situadas em outras áreas corpóreas.¹² As lesões mais espessas representam maior dificuldade terapêutica. Por isso, o tratamento deve ser feito precocemente, antes do espessamento das mesmas e como forma de prevenir o desenvolvimento de problemas psicossociais decorrentes do prejuízo funcional ou estético que as lesões causam.^{8,13}

Deve-se considerar, ainda, que há possibilidade de recidiva ou agravamento da malformação capilar mesmo após seu tratamento.

Michel *et al* apontaram recorrência em 16,3% dos pacientes com mancha vinho do Porto tratados com *laser* de corante pulsado e notaram que em crianças com menos de 10 anos de idade não houve recidiva da lesão.¹⁴

A mancha vinho do Porto manifesta-se de forma isolada ou associada a outras alterações, como na síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Klippel-Trenaunay e síndrome de Proteus.²

1.2.1.1.2 Mancha salmão

Também conhecida como nevo simplex, nevo de Unna, nevo flâmee da nuca, “beijo de anjo” (quando localizada na glabella), “picada da cegonha” (na região occipital), a mancha salmão ocorre em 50% dos recém-nascidos.^{1,2}

Afeta, com mais frequência, a linha média da cabeça na fronte, pálpebras, glabella ou nuca. A maioria apresenta clareamento ou desaparece com o tempo, geralmente antes dos cinco anos de idade, mas as lesões podem persistir até a fase adulta em 50% dos pacientes, quando localizadas nas regiões da nuca e sacral.^{1,2} Deve ser diferenciada da mancha vinho do Porto, que tende a ser mais vinhosa e unilateral.

1.2.1.1.3 Telangiectasias

As telangiectasias são pequenos vasos dilatados que se manifestam na infância ou na puberdade. Angioma *spider*, angioma serpiginoso e telangiectasia nevoide unilateral são exemplos de telangiectasias primárias.²

1.2.1.2 Malformações linfáticas

As malformações linfáticas (ML) constituem-se por vários canais linfáticos ou cistos dilatados, revestidos por células endoteliais com fenótipo linfático.¹ Podem ser primárias ou secundárias, localizadas ou difusas. São classificadas em microcísticas, macrocísticas ou combinadas.

A ML microcística, ou linfangioma circunscrito, compõe-se por vasos linfáticos microscópicos anômalos, caracterizada por placas encimadas por vesículas de conteúdo claro ou violáceo.

A ML macrocística, também conhecida como higroma cístico, geralmente é vista ao nascimento ou até o segundo ano de vida. Apresenta-se como massa cística translúcida, de consistência amolecida, com revestimento de pele normal.

As MLs combinadas são mais comuns no segmento cefálico, particularmente em região malar e boca, podendo ocasionar a macroglossia. O tratamento das MLs inclui compressão, escleroterapia, exérese cirúrgica e *laser*.²

1.2.1.3 Malformações venosas

As malformações venosas são anomalias congênitas relativamente raras, presentes ao nascimento e nem sempre evidentes.² Geralmente, manifestam-se como lesões de coloração azulada, quando superficiais, ou como massas compressíveis, que podem aumentar com o exercício. São o tipo mais comum de lesões vasculares de baixo fluxo e representam cerca de dois terços das malformações vasculares congênitas.^{1,2}

Apresentam-se como lesões esporádicas e solitárias em 90% dos pacientes e como lesões multifocais familiares em 10% deles. Podem estar associadas a sangramentos, comprometimento estético e dificuldade para respirar ou se alimentar.¹⁵

Exames de imagem como ultrassonografia, dopplerfluxometria e ressonância magnética auxiliam na determinação da extensão do envolvimento tecidual e na diferenciação entre lesões de alto e baixo fluxo.¹⁶

As malformações vasculares venosas, em geral, não são totalmente erradicadas. Seu tratamento usual é realizado por meio da escleroterapia, com uso de soluções como álcool a 95% ou sulfato tetradecil de sódio 1% para as lesões pequenas. Pode, ainda, ser realizada cirurgia após obliteração por meio da escleroterapia. Embora a excisão cirúrgica seja a terapia definitiva, muitas vezes é dificultada devido às limitações anatômicas e funcionais e à possibilidade de comprometimento estético.²

1.2.2 Malformações de grandes vasos

As malformações de grandes vasos afetam veias, artérias ou vasos linfáticos de grande calibre, geralmente axiais. As fístulas arteriovenosas congênitas e a persistência de vasos embrionários estão incluídas nesse grupo de malformações.¹

Apesar de representarem grande impacto clínico, cursam com poucas manifestações dermatológicas.

1.2.3 Malformações combinadas

As malformações vasculares combinadas associam duas ou mais malformações na mesma lesão. São exemplos: malformações capilares e venosas; malformações capilares e linfáticas; malformações venosas e linfáticas; malformações capilares, linfáticas e venosas; malformações capilares, linfáticas, venosas e arteriovenosas.⁵

1.2.4 Malformações vasculares associadas a síndromes

As malformações vasculares, sejam elas simples, de grandes vasos ou compostas, podem estar associadas a anomalias ósseas, de tecidos moles ou viscerais.⁵

As principais síndromes de interesse dermatológico estão representadas no quadro 2.

Embora existam diferentes alternativas terapêuticas descritas para o tratamento das malformações vasculares cutâneas,

QUADRO 2: Principais síndromes relacionadas a malformações vasculares de interesse dermatológico

Síndromes	Características Clínicas
Síndrome de Klippel-Tranaunay	Malformação capilar + malformação venosa +/- malformação linfática e aumento do membro afetado
Síndrome de Parkes-Weber	Malformação capilar + fístula arteriovenosa + supercrescimento do membro
Síndrome de Servelle-Martorell	Malformação venosa no membro + hipotrofia do membro afetado
Síndrome de Sturge-Weber	Malformação capilar facial e leptomenígea + anormalidades oculares +/- hipertrofia óssea ou de partes moles
Síndrome de Maffucci	Malformação venosa + hemangioma de células fusiformes + encondroma
Síndrome de Proteus	Malformação capilar + malformação venosa +/- malformação arteriovenosa + crescimento assimétrico + nevos de tecido conectivo cerebriformes
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Malformação arteriovenosa + malformação venosa + macrocefalia e lipomatose

Adaptado da International Society for the Study of Vascular Anomalies (2018)⁵

como esclerose percutânea, ressecção cirúrgica, terapia com *laser* ou a combinação delas, ainda não há um método que garanta a cura definitiva dessas lesões. Assim, seu tratamento ainda representa um desafio para os médicos.

1.2.5 Uso de lasers e luzes nas malformações vasculares

A palavra “*laser*” é um acrônimo do inglês *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, ou seja, amplificação da luz pela emissão estimulada de radiação.¹⁷ O seu uso na Medicina iniciou-se na década de 60, com a criação do *laser* de rubi que foi empregado para tratamento de lesões cutâneas por Leon Goldman.⁹

Antes da sua utilização para tratar malformações vasculares cutâneas, eram aplicadas terapias locais e sistêmicas, como: injeção de glicose hipertônica, injeção de oleato de monoetanolamina (Ethamolin, Farmoquímica S/A, Rio de Janeiro, Brasil) associado à glicose, injeção de morruato de sódio, injeção de aethoxysklerol, injeção de etanol, excisão cirúrgica, uso de corticosteroides, interferon, crioterapia, embolização arterial, betaterapia e bleomicina, com respostas variadas.^{16,18}

Os *lasers* e outras fontes de luz representam um grande avanço na Dermatologia, tanto para aplicações cosméticas quanto não cosméticas. Têm sido cada vez mais utilizados na remoção ou clareamento de muitas lesões vasculares, outrora consideradas intratáveis.^{13,19,20}

O *laser* é considerado padrão-ouro para tratamento de malformação capilar cutânea, mas sua indicação para tratar hemangiomas permanece controversa, além de ser contraindicado nas malformações arteriovenosas.^{9,17,21}

Na década de 1970, o *laser* de argônio, que emite um feixe contínuo de luz azul-esverdeada com comprimentos de onda entre 488nm e 514nm, foi muito empregado para clareamento das lesões cutâneas vasculares, mas as alterações pigmentares e cicatrizes eram frequentes devido aos efeitos não seletivos desse *laser* nos tecidos.^{2,13,22}

Lasers ablativos, como os *lasers* de dióxido de carbono (CO₂) 10.600nm e érbio:ítrio-alumínio-granada (Er:YAG) 2.940nm, também já foram utilizados com esse fim. Embora não atingissem os vasos, visavam à destruição da lesão a partir da

absorção da energia do *laser* pela água dos tecidos adjacentes. O *laser* de vapor de cobre de 511nm e 578nm representou uma melhoria em relação aos já utilizados. No entanto, o *laser* de corante pulsado substituiu outros *lasers* no tratamento de manchas vinho do Porto.¹³

Mais recentemente, *lasers* de comprimentos de onda maiores – *laser* de alexandrita 755nm, *laser* de neodímio:ítrio-alumínio-granada (Nd:YAG) 1.064nm de pulso longo – foram utilizados para tratamento de lesões vasculares, com a vantagem da penetração mais profunda na pele.²²

Em 1983, Anderson e Parrish desenvolveram a teoria da fototermólise seletiva, permitindo a compreensão da interação entre o *laser* e o tecido tratado. Os autores demonstraram que os cromóforos-alvo absorvem seletivamente determinados comprimentos de onda da luz e produzem energia térmica, possibilitando a destruição seletiva de lesões, com mínimo dano aos tecidos adjacentes.²³

Nas lesões vasculares, os cromóforos-alvo são a oxiemoglobina e a desoxiemoglobina, que absorvem os comprimentos de onda da luz visível de 400 a 780nm, com picos de absorção entre 542 e 577nm.²²

As manchas vinho do Porto foram as malformações vasculares mais estudadas na terapia com *laser*.¹³

1.2.5.1 Laser de corante pulsado

Os *lasers* de corante pulsado ou *pulsed dye laser* (PDL) emitem luzes de comprimento de onda entre 585 e 600nm e penetram a uma profundidade de até 1,8mm.² Foram introduzidos em 1989 e revolucionaram o tratamento de lesões vasculares cutâneas, tornando-se o método de escolha para malformações vasculares, como as manchas vinho do Porto.^{13,24,25} Seu meio ativo é um corante fluorescente, que pode ser a rodamina 6G, fluoresceína, cumarina, estilbeno, umbeliferona, tetrazeno ou verde de malaquita.¹³

Os PDLs mais antigos tinham duração de pulso de 0,45ms. Modelos posteriores foram desenvolvidos com duração de pulso maior. Por não penetrarem profundamente na pele, o seu uso torna-se limitado no tratamento de lesões de localização mais profunda. Na maioria dos pacientes, múltiplas sessões são necessárias para melhora das manchas vinho do Porto e nem

QUADRO 3: Fatores associados à resistência ao tratamento de malformações vasculares cutâneas com uso do <i>pulsed dye laser</i>	
Síndromes	Características Clínicas
Idade de início do tratamento	>1 ano
Tamanho da lesão	>40cm ²
Localização	Centrofacial (distribuição do dermatomo V2)
Espessura da lesão	Lesão hipertrófica ou nodular
Número de tratamentos	>5
Diâmetro do vaso	<20 µm
Profundidade do vaso	>400 µm da junção dermoepidérmica

Fonte: Savas, Ledon, Franca, Chacon, Nouri (2013).¹⁰

sempre se consegue a eliminação completa da lesão. Seu principal efeito colateral é a formação de púrpura, que geralmente dura entre cinco e 14 dias.¹³

Existe uma heterogeneidade na resposta das malformações vasculares cutâneas às terapias disponíveis e são descritos alguns fatores que influenciam a imprevisibilidade e resistência ao tratamento com o *pulsed dye laser* (Quadro 3).¹⁰ Lesões centrofaciais, situadas no trajeto do dermatomo V2, apresentam resposta inferior àquelas localizadas nos terços superior e inferior da face, correspondentes aos dermatomos V1 e V3, respectivamente.^{10,26} Além disso, até um terço dos pacientes não responde ao tratamento, a despeito da realização de múltiplas sessões. Lesões localizadas nas pernas e mãos são menos responsivas ao tratamento com o PDL quando comparadas às faciais.¹³

O uso tópico da rapamicina e do imiquimode mostrou efeitos antiangiogênicos com resultados animadores na melhora do clareamento das manchas vinho do Porto, quando associado ao *laser* de corante pulsado.¹¹

Cardoso *et al* descreveram, em 2006, o uso do PDL para tratamento de angioma em tufo, que resultou em melhora importante da dor local e redução parcial do tamanho da lesão.²⁷

Em 2007, Chapas *et al* descreveram pela primeira vez a eficácia e segurança do tratamento de manchas vinho do Porto com o *laser* de corante pulsado de alta energia em crianças com menos de seis meses de idade. Foram avaliadas as respostas de 49 crianças submetidas ao *laser* de 595nm V Beam® associado a resfriamento dinâmico com o criógeno tetrafluoreto e energia variando entre 7,75 e 9,5J/cm². Esse estudo apontou boa tolerância ao *laser*, sem atrofia ou cicatrizes cutâneas residuais e demonstrou a importância do início precoce do tratamento dessas malformações.¹²

Bae *et al* avaliaram o resultado do uso da radiofrequência (RF) bipolar associada ao *laser* de corante pulsado e apontaram a RF como alternativa para tratamento de manchas vinho do Porto resistentes à terapia com o PDL isolado em adultos.²⁸

1.2.5.2 Laser de neodímio:ítrio-alumínio-granada

O *laser* de neodímio:ítrio-alumínio-granada (Nd:YAG) possui comprimento de onda de 1.064nm. Atua por fotocoagulação seletiva e sua grande vantagem é a maior profundidade de

penetração no tecido quando comparado aos outros *lasers* no tratamento de lesões vasculares. Pode penetrar na pele até 4 a 6mm e é usado, também, para o tratamento de manchas vinho do Porto. A energia do *laser* é transmitida através das camadas superficiais dos tecidos e distribuída até as camadas mais profundas.²¹

Os *lasers* de Nd:YAG de longo pulso ou contínuo têm sido o método de escolha para o tratamento de malformações venosas devido à ampla experiência e bons resultados de seu uso.¹⁵

Apesar de a maioria dos tecidos do corpo não absorver esse comprimento de onda, os tecidos pigmentados absorvem-no melhor do que os não pigmentados.²⁵

Embora o *laser* Nd:YAG tenha se mostrado eficaz no tratamento das lesões vasculares profundas, deve-se considerar que o seu uso em fluências ligeiramente acima da dose purpúrica mínima pode levar a complicações, como cicatrizes e discromias.^{10,29}

A figura 2 mostra um exemplo de formação de cicatriz após uso de Nd:YAG 1064nm de pulso longo em malformação



FIGURA 2: Paciente evoluiu com cicatriz na região supralabial esquerda após tratamento de mancha vinho do Porto em face com Nd:YAG 1064nm de pulso longo ETHEREA® (VYDENCE Medical®, São Carlos, SP, Brasil); E:80J/cm²/DP:60ms/Spot:6mm sobre pápulas vinhosas. E=energia; DP=duração de pulso

capilar hipertrófica localizada em lábio superior à esquerda.

Alcántara-González *et al* estudaram a eficácia e segurança do uso do *laser* de corante pulsado combinado com o *laser* Nd:YAG, mostrando bons resultados em 30 pacientes com idades entre oito e 65 anos que apresentavam malformações venosas mucosas e cutâneas.¹⁵

Van Drooge *et al* apresentaram, em 2013, a primeira série de casos mostrando o efeito a longo prazo do *laser* de Nd:YAG 1.064nm de pulso longo no tratamento das áreas hipertróficas em manchas vinho do Porto. Ao avaliarem o resultado em 32 pacientes com média de 51,4 anos de idade, acompanhados após uma média de 37 meses do último tratamento com *laser*, observaram boa a excelente resposta em 91% das áreas hipertróficas e 63% de melhora da cor das lesões tratadas, com relato de hipopigmentação e cicatriz residual em sete e 14 participantes, respectivamente.²⁹

Liu *et al* avaliaram o papel do *laser* de Nd:YAG 1.064nm de pulso longo e alta energia no tratamento de manchas vinho do Porto resistentes ao tratamento prévio com o PDL isolado em 20 pacientes com idade entre 16 e 46 anos e observaram clareamento acima de 90% das lesões em 20% dos participantes, sugerindo que o *laser* de Nd:YAG 1.064nm de pulso longo pode ser promissor no tratamento das malformações capilares não responsivas ao PDL.³⁰

Em 2017, Murthy *et al* estudaram a resposta do tratamento com *laser* Nd:YAG de pulso longo em malformações vasculares cutâneas excluindo-se manchas vinho do Porto e mostraram bons a excelentes resultados em 66,7% dos pacientes avaliados, com média de realização de 4,6 sessões de *laser* por paciente. A maioria das lesões localizava-se em cabeça e pescoço (48%) e extremidades (31%). Concluíram que o *laser* empregado no estudo é uma opção terapêutica no manejo de lesões sintomáticas e estigmatizantes decorrentes de malformações vasculares em crianças e adolescentes.³¹

Um estudo prospectivo controlado que buscou investigar a eficácia e segurança do *laser* de duplo comprimento de onda (*laser* de corante pulsado 595nm + *laser* de Nd:YAG 1.064nm) no tratamento de manchas vinho do Porto não mostrou diferença significativa no resultado, comparado ao tratamento com o *laser* de corante pulsado isolado.³²

O *laser* de Nd:YAG também tem sido usado no tratamento de angioqueratomas.³³ A figura 3 mostra resposta satisfatória de lesões localizadas em nádegas, com redução de sangramentos e infecções locais e consequente melhora da qualidade de vida da paciente.

1.2.5.3 Laser de potássio-titânio-fosfato

O *laser* de potássio-titânio-fosfato (KTP) utiliza uma fonte de *laser* de Nd:YAG 1.064nm, cuja frequência é duplicada com uso de um cristal de KTP, produzindo luz verde com comprimento de onda de 532nm.^{2,10} O KTP já foi empregado no tratamento de lesões vasculares com bons resultados.^{2,21}

Um estudo que comparou o PDL ao *laser* de KTP observou que este deixou menos lesão purpúrica imediatamente

após o tratamento, embora os pacientes tenham referido maior intensidade de dor com o KTP.¹⁰

Kwiek *et al* avaliaram a resposta baseada na comparação de fotografias tridimensionais de 44 pacientes com malformações capilares faciais tratados com *laser* Nd:YAG de frequência duplicada 532nm (KTP) e concluíram que 77,3% deles obtiveram melhora de, no mínimo, 50% no clareamento das lesões, com média de 7,1 sessões por paciente.²¹

1.2.5.4 Luz intensa pulsada

A luz intensa pulsada (LIP) é uma fonte luminosa não coerente e policromática de alta intensidade que emite luz num espectro que abrange comprimentos de onda de 400 a 1.200nm.¹³ Assemelha-se ao *laser* pelo mecanismo de ação baseado na fototermólise seletiva, mas se diferencia deste pela possibilidade de selecionar a duração de pulso e o comprimento de onda com uso de filtros.

A LIP é uma modalidade de tratamento eficaz para uma gama crescente de doenças dermatológicas e pode representar um tratamento de escolha em algumas situações.³⁴

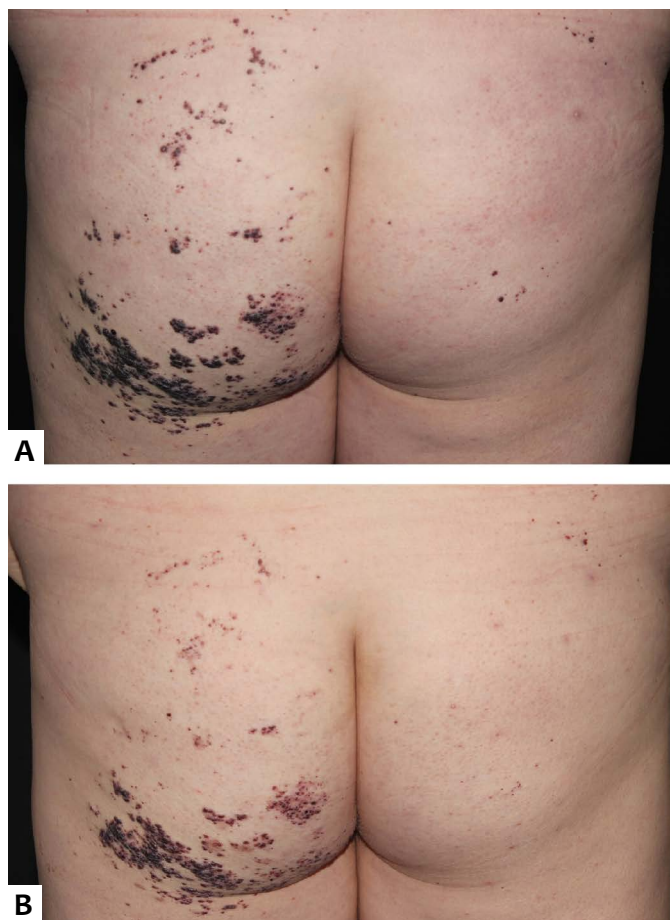


FIGURA 3: Angioqueratomas em região glútea. **A:** antes e **B:** após três sessões de tratamento com Nd:YAG 1064nm de pulso longo ETHEREA® (VYDENCE Medical®, São Carlos, SP, Brasil); E:70J/ DP:30ms/Spot: 6mm. E= energia; DP= duração de pulso

Na população pediátrica, diferentes lesões vasculares têm sido tratadas com LIP, incluindo as manchas vinho do Porto.^{21,25}

A maior variabilidade na duração de pulso e fluência torna a LIP útil no tratamento de vasos de diversos diâmetros e profundidades.¹⁰

Em 2014, Adatto *et al* estudaram a resposta da LIP no tratamento de manchas vinho do Porto em 18 participantes com fototipos I a IV e média de idade de 32,1 anos. O tratamento foi realizado com ponteira com duas faixas de comprimentos de onda: 500 a 670nm e 870 a 1200nm (LuxG™; Palomar Medical Technologies, Inc., Burlington, MA, EUA), com o objetivo de obter maior especificidade para vasos e evitar absorção pela melanina. A análise da resposta baseou-se em avaliações qualitativa (escala subjetiva de melhora, baseada em comparação de registros fotográficos dos pacientes) e quantitativa (medida do eritema e pigmentação nas lesões tratadas, por meio de escala fotométrica com uso do DermaType™; Palomar Medical Technologies, Inc.). O estudo mostrou eficácia e segurança do uso da LIP no tratamento de manchas vinho do Porto em diversas localizações

anatômicas, com mínimos efeitos colaterais: dor, eritema, crosta e púrpura transitórios.³⁵

Campolmi *et al* descreveram, em 2011, a eficácia do uso da luz intensa pulsada no tratamento de lesões vasculares, lentigos solares e queratoses actínicas em 85 pacientes e concluíram que a LIP é uma medida efetiva e segura para tratamento dessas lesões, com melhores resultados observados em pacientes com fototipos I e II.³⁶

Há evidências que sugerem que a LIP é uma modalidade segura e eficaz para o tratamento de malformações capilares. Pode ser especialmente útil para áreas mais escuras e mais vascularizadas, mas com lesões nodulares mínimas ou ausentes.³⁴ A figura 4 mostra bons resultados obtidos com uso da LIP no tratamento de mancha vinho do Porto localizada na face.

Faurschou *et al* incluíram, em revisão realizada em 2011, cinco ensaios clínicos randomizados, envolvendo pacientes com mancha vinho do Porto, a fim de avaliarem a eficácia, efeitos colaterais e satisfação dos participantes após tratamento com *pulsed dye laser* (PDL), *laser Nd:YAG* de pulso longo e luz intensa pulsa-

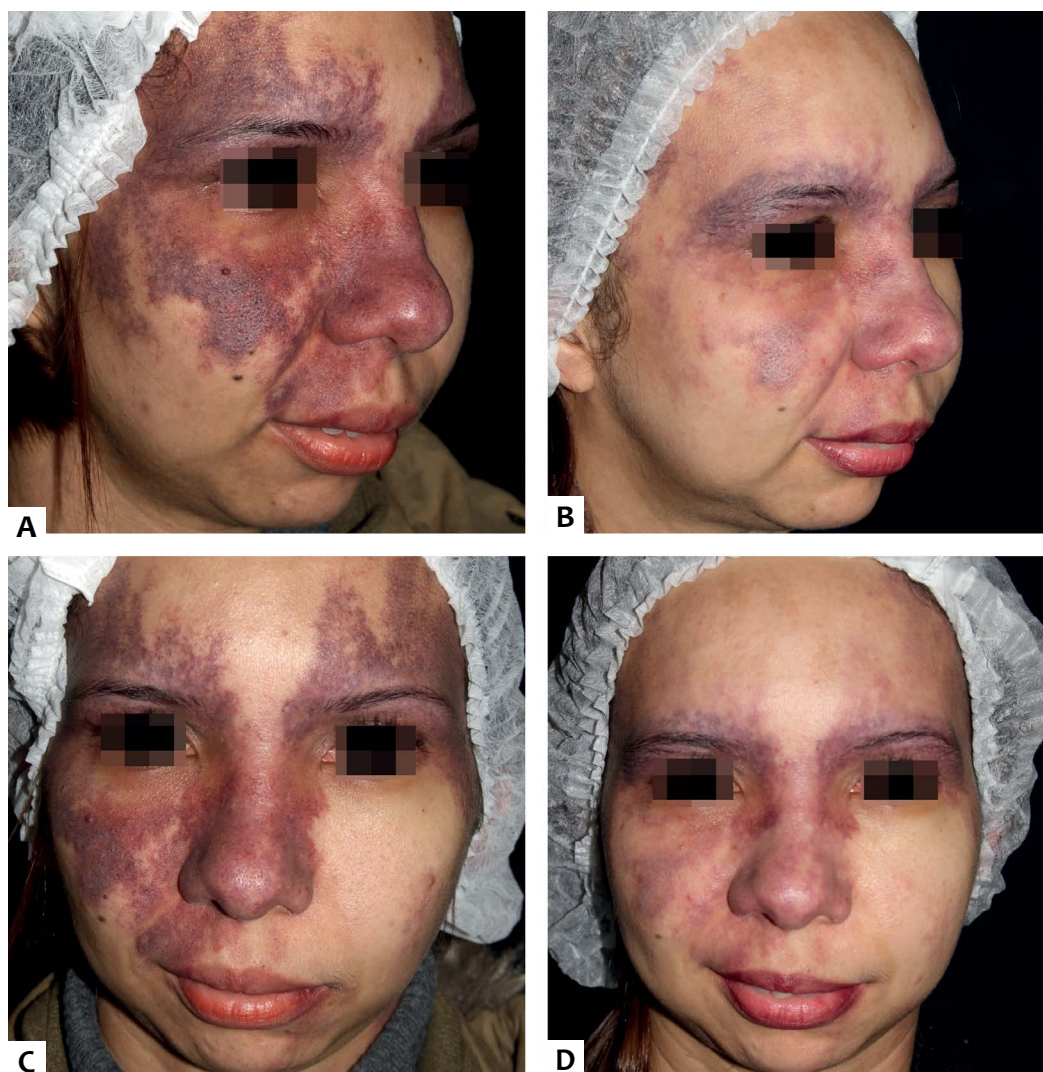


FIGURA 4: Paciente feminina, 37 anos, com mancha vinho do Porto em face. **A** e **C**: fotos prévias ao tratamento; **B** e **D**: após 10 sessões de luz intensa pulsada 540nm ETHEREA® (VYDENCE Medical®, São Carlos, SP, Brasil); E:10J/cm², DP:10ms. E=energia; DP=duração de pulso

QUADRO 4: Como evitar complicações com uso de laser e fontes de luz

Conheça seu aparelho de laser – não memorize parâmetros e não use configurações preestabelecidas a partir de experiências com outros aparelhos

Certifique-se de que seu aparelho está calibrado e sempre realize uma rotina de manutenção

Nunca dispare um laser sem proteção ocular e sem precauções de incêndio no local

Certifique-se de deixar lasers e equipamentos de luz em modo de repouso antes de remover os óculos de proteção

Tenha consciência do endpoint que se deseja obter, para evitar aparecimento de:

- Sinal de Nikolsky* (em geral 5 minutos após o disparo)
- Queimaduras de segundo e terceiro grau
- Injúrias em formato de lua crescente
- Tecido carbonizado (“charring”)
- Palidez cinza metálica
- Paciente com dor intensa durante procedimento

Use o resfriamento ativo da pele como meio de reduzir a dor e o risco de queimaduras

Atente para maior risco de complicações evitando:

- Fluências ou parâmetros de energia muito altos em aparelhos não ablativos
- Estaqueamento de pulso inadvertido

Posicione e alinhe adequadamente o handpiece do laser/luz intensa pulsada e criógeno para diminuir risco de queimaduras

Fonte: Wanner, Sakamoto, Avram, Anderson (2016).³⁷

* Sinal de Nikolsky: descolamento epidérmico da derme subjacente, ao ser exercida pressão lateral na área afetada.

da (LIP). Todos os estudos mostraram clareamento das lesões no período de três meses após tratamento. Os efeitos colaterais descritos incluíram: dor, edema, hipo e hiperpigmentação, formação de crostas, bolhas, cicatriz hipertrófica e granuloma piogênico. Os participantes preferiram o resultado do PDL ao da LIP; observou-se preferência pelo laser de Nd:YAG quando comparado ao PDL, considerando o menor tempo de duração da púrpura; o PDL associado a resfriamento foi preferido ao mesmo laser sem resfriamento.²²

Embora o laser e outras fontes de luz representem medidas eficazes no tratamento de malformações vasculares cutâneas, alguns cuidados devem ser tomados a fim de se evitarem efeitos indesejados com seu uso. O quadro 4 apresenta medidas a serem adotadas para redução do risco de complicações com uso de laser e luz intensa pulsada, baseadas na literatura e prática clínica.³⁷

1.2.5.5 Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (TFD) consiste em uma reação fotoquímica entre uma fonte de luz e uma droga fotossensibilizante, que produz espécies reativas de oxigênio e induz à morte celular. Seu uso inicial foi direcionado para tratamento de câncer de pele não melanoma e lesões cutâneas pré-neoplásicas. Alguns estudos têm mostrado que a TFD pode causar lesão endotelial, vasoconstrição, formação de trombos e estase do fluxo sanguíneo.¹⁰

Em 2011, Xiao *et al* avaliaram o desfecho e complicações da terapia fotodinâmica após uso intravenoso do fotossensibilizante hematoporfirina monometil éter (HMME) seguido da aplicação do laser de vapor de cobre sobre manchas vinho do Porto em 507 participantes chineses. Esse estudo mostrou que em 29,8% dos casos houve clareamento maior que 50% nas lesões tratadas e que 10% dos participantes apresentaram complicações como formação de bolhas, crostas, eczemas, hipo e hiperpigmentação e fotoalergia. Os autores sugerem a TFD como uma opção terapêutica para manchas vinho do Porto, sobretudo em pacientes com fototipo alto e com lesões vasculares nodulares.³⁸

Embora tenha sido estudado o papel da TFD no tratamento das malformações vasculares, a sua eficácia e segurança ainda não foram bem estabelecidas para esse fim.

A identificação de mutações somáticas em anomalias vasculares está mudando a compreensão sobre essas lesões, com descoberta de alvos potenciais para novas farmacoterapias.³⁹

CONCLUSÃO

As anomalias vasculares representam grande impacto físico e psicológico para os seus portadores. O conhecimento de suas características e classificações é fundamental para se firmar o diagnóstico correto e iniciar o tratamento adequado e precocemente, resultando em melhor qualidade de vida para

os pacientes. Danos psicológicos podem ser evitados se o tratamento for instituído antes da idade escolar e antes do início de interação com outras crianças. Com a introdução do uso do *laser* e a compreensão da fototermólise seletiva, houve grande avanço na terapêutica dermatológica, sobretudo com a utilização do *laser* de corante pulsado para malformações capilares. Embora numerosas opções de tratamento das anomalias vasculares estejam disponíveis e muitas tenham sido investigadas

na literatura, a tomada de decisões terapêuticas ainda é baseada principalmente em opiniões de especialistas. Espera-se, em um futuro não muito distante, mais êxito na condução desses casos, com uso de diferentes combinações de *laser* e outras fontes de luz, associadas ou não a agentes antiangiogênicos e, de forma promissora, com uso de terapia gênica quando necessária e bem indicada. ●

REFERÊNCIAS

1. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1): e203-14.
2. Belda Júnior W, Di Chiacchio N, Criado PR. *Tratado de Dermatologia*. 3rd ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2018. p.2291-2316
3. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127(1):347-51.
4. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982;69(3):412-422.
5. International Society for the study of vascular anomalies. ISSVA Classification of Vascular Anomalies [Internet]. Melbourne: International Society for the Study of Vascular Anomalies; 2018 [cited 2019 Jun 18]. Available from: www.issva.org/classification.
6. Gontijo B, Pereira LB, Silva CMR. Vascular malformations. *An Bras Dermatol* 2004; 79(1):7-25.
7. Al-Olabi L, Polubothu S, Dowsett K, Andrews KA, Stadnik P, Joseph AP, et al. Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1496-1508.
8. Updike KM, Khachemoune A. Port-wine stains: A focused review on their management. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(11):1145-51.
9. Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):261-85.
10. Savas JA, Ledon JA, Franca K, Chacon A, Nouri K. Pulsed dye laser resistant port-wine stains: mechanisms of resistance and implications for treatment. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):941-53.
11. Smoller BR, Rosen S. Port-wine stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 1986;122(2):177-9.
12. Chapas AM, Eickhorst K, Geronemus RG. Efficacy of Early Treatment of Facial Port Wine Stains in Newborns: A Review of 49 Cases. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2007;39:563-568.
13. Schmults CD. Laser Treatment of Vascular Lesions. *Dermatol Clin*. 2005; 23(4):745-55.
14. Michel S, Landthaler M, Hohenleutner U. Recurrence of port-wine stains after treatment with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Br J Dermatol*. 2000;143(6):1230-4.
15. Alcántara-González J, Boixeda P, Pérez-García B, Truchuelo-Díez MT, González-Muñoz P, Jaén-Olasolo P. Venous malformations treated with dual wavelength 595 and 1064 nm laser system. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(6):727-33.
16. Judith N, Ulrike E, Siegmund R, Matthias N, Jürgen H. Current concepts in diagnosis and treatment of venous malformations. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(7):1300-4.
17. Labau D, Cadic P, Ouroussoff G, Ligeron C, Laroche JP, Guillot B, et al. Therapeutic indications for percutaneous laser in patients with vascular malformations and tumors. *J Mal Vasc*. 2014;39(6):363-72.
18. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformation: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):353-70.
19. Shofner JD, Lipworth A, Tannous Z, Avram MM. When Not to Treat Cutaneous Vascular Lesions With the Pulsed Dye Laser. *Lasers Surg Med*. 2011; 43(8):792-6.
20. Kalil CLPV, Curcio BL, Cignachi S. Laser Nd:YAG and intense pulsed light in the treatment of port-wine stain: case report and review of literature. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):95-8.
21. Kwiek B, Rozalski M, Kowalewski C, Ambroziak M. Retrospective Single Center Study of the Efficacy of Large Spot 532nm Laser for the Treatment of Facial Capillary Malformations in 44 Patients With the Use of Three-Dimensional Image Analysis. *Lasers Surg Med*. 2017;49(8):743-9.
22. Faurstou A, Olesen AB, Leonardi-Bee J, Haedersdal M. Lasers or light sources for treating port-wine stains. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (11):CD007152.
23. Anderson RR, Parrish JA. Selective Photothermolysis: Precise Microsurgery by Selective Absorption of Pulsed Radiation. *Science*. 1983;220(4596):524-7.
24. Dummer R, Graf P. Treatment of Cutaneous Vascular Lesions with the Variable Pulse Width Frequency Doubled Neodymium:YAG Laser. *Med Laser Appl*. 2001; 16(4):277-82.
25. Athavale SM, Ries WR, Carniol PJ. Laser Treatment of Cutaneous Vascular Lesions. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2011; 19(2):303-12.
26. Renfro L, Geronemus RG. Anatomical differences of port-wine stains in response to treatment with the pulsed dye laser. *Arch Dermatol*. 1993; 129(2): 182-8.
27. Cardoso AEO, Tayti T, Oliveira JP, Torezan LA, Sotto MN, Vilela MA, et al. Tufted angioma: a case report treated with pulsed-dye laser. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5 Supl 3):S273-6.

28. Bae YC, Alabdulrazzaq H, Brauer JA, Geronemus RG. Treatment of recalcitrant port-wine stains (PWS) using a combined pulsed dye laser (PDL) and radiofrequency (RF) energy device. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):321-6.
29. van Drooge AM, Bosveld B, van der Veen JP, de Rie MA, Wolkerstorfer A. Long-pulsed 1064 nm Nd:YAG laser improves hypertrophic port-wine stains. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(11):1381-6.
30. Liu S, Yang C, Yang S. Long-pulsed 1,064-nm high-energy dye laser improves resistant port wine stains: 20 report cases. *Lasers Med Sci.* 2012;27(6):1225-7.
31. Murthy MD, Dawson A, Gupta D, Spring S, Cordoro KM. Utility and tolerability of the long-pulsed 1064-nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet (LP Nd:YAG) laser for treatment of symptomatic or disfiguring vascular malformations in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):473-9.
32. Wang T, Chen D, Yang J, Ma G, Yu W, Lin X. Safety and efficacy of dual-wavelength laser (1064 + 595 nm) for treatment of non-treated port-wine stains. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(2):260-4.
33. Kutlubay Z, Gökler G, Küçükta M, Engin B, Serdaroglu S. A case of solitary angiokeratoma successfully treated with a 1064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2015; 17(2):93-5.
34. Wat H, Wu DC, Rao J, Goldman MP. Application of intense pulsed light in the treatment of dermatologic disease: a systematic review. *Dermatol Surg.* 2014; 40(4):359-77.
35. Adatto MA, Luc-Levy J, Mordon S. Efficacy of a novel intense pulsed light system for the treatment of port wine stains. *J Cosmet Laser Ther.* 2010;12(2):54-60.
36. Campolmi P, Bonan P, Cannarozzo G, Brusino N, Troiano M, Prignano F, et al. Intense pulsed light in the treatment of non-aesthetic facial and neck vascular lesions: report of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(1):68-73.
37. Wanner M, Sakamoto FH, Avram MM, Anderson RR. Immediate skin responses to laser and light treatments: Warning endpoints: How to avoid side effects. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):807-20.
38. Xiao Q, Li Q, Yuan KH, Cheng B. Photodynamic therapy of port-wine stains: long-term efficacy and complication in Chinese patients. *J Dermatol.* 2011; 38(12):1146-52.
39. Greene AK, Goss JA. Vascular Anomalies: From a Clinicohistologic to a Genetic Framework. *Plast Reconstr Surg.* 2018; 141(5):709e-17e.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Ludmilla Cardoso Gomes |  ORCID 0000-0002-8165-5345

Contribuição: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Abes Mahmed Amed Filho |  ORCID 0000-0002-2847-6030

Contribuição: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Mariana Figueiroa Careta |  ORCID 0000-0002-5565-4859


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

Isabelle I Hue Wu |  ORCID 0000-0003-4436-7237

Contribuição: Revisão crítica do manuscrito.

Vivian Barzi Loureiro |  ORCID 0000-0002-0862-5959

Contribuição: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Luis Antonio Ribeiro Torezan |  ORCID 0000-0003-0482-6515

Contribuição: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Tratamento do campo de cancerização cutâneo

Treatment of cutaneous field cancerization

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911301>

RESUMO

O campo cutâneo de cancerização corresponde a uma área de pele cronicamente exposta ao sol. Nela, são encontradas as queratoses actínicas e outros sinais cutâneos de fotodano causados pela radiação ultravioleta. Nesse campo, estão as alterações genéticas que constituem as bases do processo da carcinogênese cutânea. As queratoses actínicas têm potencial para ficarem estáveis por anos, regredirem espontaneamente ou se tornarem carcinomas invasivos. Há um consenso na literatura de que é mais eficaz o tratamento de todo o campo de cancerização do que apenas o das lesões isoladas, uma vez que, além de não se poder prever qual dessas lesões irá evoluir para câncer invasivo, também será feita a profilaxia e tratamento das lesões incipientes clinicamente imperceptíveis já existentes. Existem diversas opções terapêuticas para as queratoses actínicas individualizadas e para o campo de cancerização, desde terapias medicamentosas tópicas autoaplicadas até intervencionistas e cirúrgicas.

Palavras-Chave: Queratoses actínicas; Campo de cancerização cutâneo; Carcinogênese cutânea; Carcinoma espinocelular

ABSTRACT

The cutaneous field cancerization corresponds to an area of skin chronically exposed to the sun. It contains actinic keratoses and other skin signs of photodamage caused by ultraviolet radiation. This field comprises the genetic alterations that form the basis of the process of cutaneous carcinogenesis. Actinic keratoses have the potential to be stable for years, to regress spontaneously or to become invasive carcinomas. There is a consensus in the literature that the treatment of the entire field cancerization is more effective than treating just isolated lesions since it is not possible to predict which of these lesions will evolve to invasive cancer. It is also effective in the prophylaxis and treatment of the existing clinically imperceptible incipient lesions. There are several therapeutic options for individualized actinic keratoses and the field cancerization, from self-applied topical drug therapies to interventional and surgical therapies.

Keywords: Actinic keratoses; Skin cancerization field; cutaneous carcinogenesis; squamous cell carcinoma

Artigos de Revisão

Autores:

Lauro Lourival Lopes Filho¹
Lauro Rodolpho Soares Lopes¹

¹ Disciplina de Dermatologia, Departamento de Medicina Especializada, Universidade Federal do Piauí – Teresina (PI), Brasil.

Correspondência:

Lauro Lourival Lopes Filho
Rua Desembargador Pires de Castro,
260-S Centro
64001-390 Teresina (PI), Brasil
E-mail: llf@uol.com.br

Data de recebimento: 01/08/2019

Data de aprovação: 08/09/2019

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí – Teresina (PI), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O termo “campo de cancerização” foi utilizado pela primeira vez por Slaughter em 1953 com base em estudos histopatológicos de neoplasias originadas na mucosa oral. Foi observado que estas lesões surgiram em áreas multifocais, com alterações pré-cancerosas, e que o tecido ao redor do tumor primário estava histologicamente alterado. Verificou-se também que as neoplasias, embora multifocais, poderiam coalescer, e que a persistência de tecido anormal contíguo após a excisão cirúrgica da lesão primária poderia explicar as recidivas e o surgimento de novas lesões cancerosas em áreas previamente tratadas.¹ Além da mucosa oral, outros órgãos podem apresentar campo de cancerização, dentre eles, a pele. A primeira correlação entre a radiação ultravioleta e o câncer cutâneo foi feita no final do século XIX por Paul Unna, que descreveu o desenvolvimento dessas lesões em locais cronicamente expostos ao sol em marinheiros.

Portanto, por definição, o campo cutâneo de cancerização (CCC) é uma área de pele cronicamente fotoexposta, danificada pela exposição aos raios ultravioleta, que apresenta múltiplas queratoses actínicas (QAs) e outros sinais de fotodano. O termo “queratose” se refere ao espessamento do estrato córneo e o termo “actínica”, à origem pela exposição solar. Nos dias atuais, está bem estabelecido que as alterações genéticas destes campos constituem as bases do processo da carcinogênese.²

QUERATOSSES ACTÍNICAS

O CCC é constituído por um grupo de alterações encontradas nas áreas cronicamente expostas às radiações solares, que determinam o surgimento de vários focos de neoplasias não melanocíticas resultantes de danos ao DNA, as QAs.³ Isso ocorre devido às doses cumulativas de radiação ultravioleta (UV) absorvidas durante a vida. As QAs manifestam-se como lesões intraepidérmicas discretas, tipicamente apresentando-se como pápulas ou placas de aspecto rugoso, escamoso e às vezes queratótico. Elas podem ser encontradas em todas as raças e sexos, mas são muito mais comuns em indivíduos masculinos, de pele clara (fototipos I e II), de meia-idade ou com a idade mais avançada. Mais de 80% ocorrem na cabeça (orelhas, região frontal, proeminência supraorbitária, dorso nasal, região malar e couro cabeludo de indivíduos calvos), no pescoço e nas extremidades superiores (dorso das mãos e faces extensoras dos antebraços). Podem ser lesões únicas, mas na maioria das vezes são múltiplas.⁴

Além das formas clássicas acima descritas, existem algumas variantes clínicas de QA: a hiperqueratósica, que se manifesta como pápula firme e infiltrada, coberta por escama queratósica e áspera à palpação; a variante pigmentada, que em muito se assemelha ao lentigo solar; o corno cutâneo, em que há a formação de uma estrutura protuberante corniforme sobre a lesão, dando-lhe um aspecto clínico peculiar. A queilite actínica é o termo usado para as QAs que surgem nos lábios, principalmente no inferior, resultante da confluência das lesões.⁵

Historicamente, as QAs são consideradas as lesões cutâneas pré-malignas mais comuns, embora alguns pesquisadores prefiram classificá-las como um carcinoma espinocelular (CEC) *in situ*, uma vez que foram identificadas evidências de que elas

têm critérios histopatológicos, marcadores tumorais genéticos e mutações do gene p53 idênticos ao CEC. Não obstante seja estimado que 25% das QAs têm regressão espontânea, o risco de progressão delas para CEC invasivo varia de 0,025 a 20% ao ano.^{6,7} Nas últimas décadas, a incidência de QA vem aumentando. A prevalência aproximada na faixa etária de 60 a 69 anos é de 79% em homens e 68% em mulheres.⁸ Estudos recentes mostram que QAs com células atípicas presentes somente na camada basal da epiderme são as precursoras mais comuns de CEC invasivo.⁵

CAMPO CUTÂNEO DE CANCERIZAÇÃO

O conceito de CCC sugere que a pele aparentemente normal ao redor de áreas de QA sustenta as bases para a expansão clonal de células neoplásicas geneticamente alteradas.² Na prática, a definição de CCC requer três fatores: uma região definida da pele, múltiplas QAs e, no mínimo, um CEC dentro dessa região.⁹ O histopatológico de biópsias e imagens de tomografia de coerência óptica de regiões cutâneas suspeitas de CCC confirmam que 79% da pele aparentemente normal tem evidência de displasia ou carcinoma oculo.¹⁰ O paradigma do CCC tem duas importantes implicações no tratamento do CEC. Primeiro, porque o CEC origina-se de áreas multifocais com alterações pré-cancerosas e a presença de, no mínimo, um CEC confere aumento de 42% do risco de surgimento de tumores subsequentes dentro de cinco anos. Segundo, uma recidiva clínica de um CEC completamente excisado cirurgicamente pode de fato representar não uma recidiva, mas o desenvolvimento de um novo câncer primário.¹¹

Apesar de todos os avanços de métodos diagnósticos, ainda não se pode predeterminar quais QAs irão regredir ou quais irão evoluir para invasão profunda. Por existirem lesões subclínicas, é necessário que o tratamento seja efetuado na lesão isolada e também em todo o campo de cancerização, considerando-se que ele está comprometido com células geneticamente alteradas.¹²

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Existem disponíveis múltiplas opções para o tratamento das QAs e do CCC. A escolha deve ser feita levando-se em consideração:

1. A localização, o número, a duração e a evolução clínica das lesões
2. A história pregressa de câncer cutâneo, a idade, se há ou não imunossupressão e comorbidades
3. Frequência e duração das exposições solares
4. Experiência do médico
5. O custo do tratamento
6. A preferência do paciente^{2,13}

As medidas terapêuticas são indicadas tanto para o tratamento das lesões isoladas quanto para o campo de cancerização. O tratamento das lesões isoladas é baseado na destruição daquelas clinicamente aparentes e é mais indicado para os pacientes que possuam pequenas quantidades de lesões e que essas tenham características de baixo risco de evolução para CEC invasivo.

Dentre os tratamentos para as QAs isoladas destacam-se a cirurgia com nitrogênio líquido, curetagem e eletrocoagulação, dermoabrasão, aplicação de substâncias cáusticas e diversos tipos de *lasers*. Todos estes métodos são eficazes, têm custos variáveis e diferentes efeitos adversos, tais como dor, formação de bolhas, lenta cicatrização por segunda intenção e hipocromia residual. Já a terapia do CCC é dirigida tanto para as lesões clinicamente aparentes quanto para as lesões pré-clínicas, sendo esta, portanto, a opção mais recomendada para a maioria dos pacientes.

Pacientes com múltiplas lesões podem ser beneficiados com terapias combinadas, com a destruição das lesões isoladas e o tratamento do CCC concomitantemente. Qualquer que seja a opção, é necessário um acompanhamento de longo prazo para que seja verificada a cura ou se surgiram novas lesões até então subclínicas.²

TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO

O primeiro passo no controle de pacientes com múltiplas QAs e CCC é uma rigorosa proteção solar. A radiação ultravioleta (UV) é iniciadora e promotora do crescimento tumoral. Há estudos que mostram que há uma redução do surgimento de lesões precursoras quando a exposição à radiação UV é interrompida.¹⁴

O objetivo final do tratamento do CCC é remover todas as lesões, sejam elas clinicamente aparentes ou subclínicas, além de reduzir o potencial de risco de surgimento de CEC.^{7,10} Para isso, estão disponíveis drogas de uso tópico, terapia fotodinâmica (TFD), *daylight* TFD e procedimentos ablativos, tais como dermoabrasão, *lasers* e *peelings* químicos. As vantagens das terapias tópicas é que elas são comprovadamente eficazes e podem ser autoadministradas, embora tenham os inconvenientes de serem, em geral, tratamentos de longa duração e com importantes efeitos adversos, o que diminuiria a adesão ao tratamento e aumentaria o risco de recidiva. Por outro lado, as opções de TFD e ablativas têm custo mais elevado e necessitam de mais cuidados pós-procedimento pelo maior risco de complicações (infecções, hipopigmentações, cicatrizes inestéticas, recidivas, dentre outras).²

FOTOPROTETORES

Vários estudos já demonstraram que o uso regular de fotoprotetores é eficaz na prevenção da progressão de QA para CEC invasor e no surgimento de novas lesões. Thompson *et al* realizaram um estudo randomizado, placebo controlado, envolvendo 588 pacientes, em que analisaram os índices de remissão de lesões de QA após uso diário de fotoprotetores de largo espectro. O grupo que utilizou bloqueadores solares teve maior índice de remissão que o grupo controle (OR = 1.53; 95% CI, 1.29–1.80) e menor índice de surgimento de novas lesões.¹⁵ Existe hoje no mercado uma grande quantidade de opções desses produtos, a maioria com boa qualidade, o que permite ao dermatologista uma escolha adequada, quase individualizada, para cada paciente. Além da fotoproteção química, os pacientes que, por razões de trabalho ou por lazer, estejam submetidos à exposição solar constante ou intermitente devem ser orientados a utilizar fotoproteção física, tais como chapéus, roupas, guarda-sol etc.

5-FLUOROURACIL (5-FU)

O 5-FU é um quimioterápico de uso tópico classificado como um agente antineoplásico análogo à pirimidina. Seu principal mecanismo de ação é a redução da proliferação de células atípicas e a indução da apoptose por interferir na síntese do DNA e RNA nas células que sofreram mutações. Esse efeito antitumoral é aumentado pela intensa inflamação causada pela droga.³ O 5-FU é utilizado na clínica há mais de cinco décadas e tem como grande vantagem o baixo custo. No Brasil, é comercializado na forma de creme a 5%, mas pode ser manipulado em outras concentrações (0,5%, 1% e 2%) e em veículo loção. Segundo um consenso publicado em 2007, o 5-FU deve ser utilizado duas vezes ao dia por um período de seis semanas, alcançando índices de cura de 70 a 80%. Mas, no mesmo consenso, são relatados índices de recidiva em torno de 55%.⁷ Tem efeitos adversos importantes, tais como prurido, eritema prolongado, ulceração, dor e pigmentação secundária, o que dificulta a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, o tempo prolongado de uso é outro fator limitante.¹¹ A área a ser tratada não deve ultrapassar 500cm². Quando é necessário tratar áreas maiores, é aconselhável fazê-lo de modo escalonado. Tem uma boa indicação para tratamento do CCC por ser capaz de mostrar, por meio de eritema e eczematização, áreas aparentemente sadias, mas com início de neoplasia. Em 2010, foi publicado na Alemanha um estudo-piloto utilizando a associação do 5-FU a 0,5% ao ácido salicílico a 10%, três vezes por semana durante quatro semanas, em 15 pacientes que possuíam em média 66 lesões de QA cada um. Após 12 semanas, houve resposta completa em 77%, resposta parcial em 21% e nenhuma resposta em 2%. Os autores concluíram que o tratamento foi eficaz e muito bem tolerado.⁷ Outras publicações referendam essa terapia em outros países da Europa.³ Um outro estudo comparou os resultados do tratamento das QAs localizadas no dorso das mãos com 5-FU 5% isoladamente e este em associação com tretinoína; concluíram que a associação com a tretinoína foi mais eficaz que o 5-FU isolado.⁷ Em um estudo randomizado e placebo controlado publicado em 2015 por Pomerantz *et al*, foi feito um seguimento de longo prazo de pacientes que receberam tratamento de campo de cancerização em uma única vez com 5-FU creme a 5%. Observaram que houve clareamento das lesões precursoras de CEC que se manteve por um período superior a três anos.¹⁶ Em outra publicação recente, de 2018, foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em 932 pacientes com história de câncer de pele (39% dos quais com história de CEC anterior). Após um ano, foi identificada uma redução de 75% na incidência de CEC depois de um único curso de tratamento tópico com 5-FU 5% (cinco pacientes com CEC no grupo 5-FU *versus* 20 no grupo placebo). Concluíram que um único tratamento de campo de cancerização com 5-FU 5% em creme pode reduzir de modo significativo a incidência de CEC durante, pelo menos, um ano. Novos ensaios clínicos são necessários para apoiar o uso desse tratamento, notadamente o intervalo de repetição da terapia de CCC para pacientes de alto risco.¹⁴ Em uma outra publicação de março de 2019, Abby *et al*. realizaram um estudo de coorte prospectivo, randomizado, duplo-cego, em que os participantes

foram submetidos à terapia para QAs localizadas na face e no couro cabeludo com uma associação de 5-FU 5% e calcipotriol 0,005%, enquanto o grupo controle recebeu 5-FU 5% associado à vaselina. O tratamento durou quatro dias. A incidência de carcinoma espinocelular e basocelular foi avaliada por um, dois e três anos. Concluíram que houve um aumento importante do eritema, uma acentuada melhora da imunidade celular e a indução da formação de células T de memória residentes no tecido contra as queratoses actínicas, além de significativa diminuição do risco de desenvolvimento de carcinoma espinocelular após três anos do tratamento.¹⁷ Outra opção de baixo custo e eficaz para o tratamento de múltiplas QAs e CCC, principalmente nos antebraços, é na forma de *peeling* associando solução de Jessner e 5-FU 5% em propilenoglicol. Inicia-se a aplicação com uma a três camadas de solução de Jessner e, a seguir, uma camada de 5-FU 5%. O paciente é orientado a lavar os locais após 24 horas e evitar completamente a exposição solar por meio de métodos físicos nesse período. São feitas de seis a oito aplicações com intervalos quinzenais ou mensais, dependendo da tolerabilidade do paciente. Assim, conclui-se que, apesar de ser uma droga muito antiga, o 5-FU continua como um dos protagonistas no tratamento das QAs e CCC.

RETINOIDES

Há mais de 35 anos, os retinoides tópicos, em especial a tretinoína, vêm sendo utilizados para várias dermatoses, dentre elas acne, melasma, fotoenvelhecimento e QA.³ A tretinoína, ou ácido retinoico, é uma molécula derivada da vitamina A e seu mecanismo de ação se dá pela mediação do receptor nuclear de retinoides.¹⁸ A primeira utilização da tretinoína para QA foi em 1962 por Stuttgen e, depois, vários estudos mostraram eficácias variáveis, em geral baixas, com esta droga, tanto no tratamento das QAs quanto na prevenção do câncer cutâneo. Por isso, sua utilização no tratamento das QAs e do CCC permanece controversa, sendo mais indicada para tratamento do fotoenvelhecimento do que para o CCC.²

DICLOFENACO SÓDICO 3% EM GEL DE ÁCIDO HIALURÔNICO

O diclofenaco é um anti-inflamatório não hormonal inibidor da ciclo-oxigenase 2 (COX-2)¹⁰, enzima que, quando ativada, tem sido incriminada na carcinogênese de tumores induzidos pela radiação UV por promover o crescimento tumoral, aumentar a proliferação celular, estimular a angiogênese e inibir a apoptose. A inibição desta enzima irá resultar em diminuição da produção de prostaglandinas.²⁰ Vem sendo utilizado no tratamento da QA e do CCC na concentração de 3%, em veículo gel de ácido hialurônico, duas vezes ao dia, por um período de 60 a 90 dias. Há pequena ou moderada irritação no local da aplicação. O mecanismo de ação é por indução da apoptose. Vários estudos em fases 3 e 4 mostram eficácia de completa resolução das lesões de 33 a 50% entre 60 e 90 dias de tratamento.²¹⁻²⁴ Em um deles, uma meta-análise de três estudos randomizados envolvendo 364 pacientes encontrou um índice de 40% de cura. Em 2010, Ulrich et al publicaram um estudo randomizado, placebo controlado, em que avaliaram o diclofenaco tópico 3% em pacientes trans-

plantados com múltiplas QAs; observaram resultado completo em 41% das QAs, uma diminuição na quantidade de lesões e, apesar de ser um grupo de alto risco, não foi identificado nenhum paciente com CEC invasivo em 24 meses de seguimento. Os autores concluíram que o tratamento é efetivo e bem tolerado.²⁵ Apesar disso, essa opção terapêutica requer uma boa adesão do paciente devido ao longo tempo de uso. De acordo com a *British Association of Dermatologists Therapy Guidelines*, o nível de recomendação para o diclofenaco gel no tratamento do CCC e da QA é B e a qualidade da evidência é I.²

PIROXICAM

Trata-se de um anti-inflamatório não esteroide com mecanismo de ação similar ao diclofenaco. É um potente inibidor da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) e supressor de proteínases relacionadas ao crescimento tumoral.²⁶ Babino *et al* utilizaram a droga na concentração de 0,8% incorporada a produtos fotoprotetores que foram aplicados duas vezes ao dia por seis meses; encontraram uma melhora evidente das QAs.²⁷

DOBESILATO

É uma droga utilizada na prevenção secundária e na estabilização da progressão da retinopatia diabética não proliferativa, leve a moderada, e para a melhora das manifestações clínicas de insuficiência venosa crônica dos membros inferiores. O mecanismo de ação se faz por inibição dos fatores de crescimento endotelial vascular e de crescimento fibroblástico. Os estudos com essa droga ainda estão em fases preliminares. Vem sendo usada nas concentrações de 2,5 e 5% em creme para QAs e carcinoma basocelular e tem se mostrado eficaz, segura e bem tolerada.^{28,3}

IMIQUIMODE

O imiquimode é considerado como um imunomodulador inespecífico que age como um agonista dos receptores *toll like 7*. Estes receptores ficam localizados na superfície de células dendríticas, de monócitos, de macrófagos e das células de Langerhans. Quando ativados pelo imiquimode, eles induzem a apoptose e levam à liberação de citocinas e quimiocinas, dentre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon c (INF-c) e interleucinas. Essa liberação determina um influxo de células inflamatórias dentro das lesões e, conseqüentemente, suas destruições mediadas por células da resposta imune inata.³ Embora o seu mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado, tem ação antiviral e antitumoral reconhecida. É uma droga bem estudada no tratamento das QAs, notadamente nas lesões que não sejam hiperqueratósicas nem hipertróficas, localizadas na face e na área calva. É comercializado no Brasil em creme a 5%. A aplicação deve ser três vezes por semana por 16 semanas em uma área de no máximo 25cm², e determina índices de cura que variam de 45 a 84%, segundo vários estudos placebo-controlados bem conduzidos.^{29,30,31} Nestes mesmos estudos, foram observados índices de recidiva em torno de 10% no primeiro ano e de 20% no segundo ano. Outras concentrações foram aprovadas pelo FDA, tais como 3,75 e 2,5%, mas não

são comercializadas no Brasil. Estas doses menores também se mostraram eficazes, com menor tempo de uso e menos efeitos adversos.³² Tem como inconvenientes a longa duração do tratamento e efeitos adversos locais importantes, tais como erosão, ulceração, formação de bolhas, dor e hipocromia residual. Quando aplicado em grandes áreas, podem ocorrer inclusive sintomas sistêmicos (mal-estar, cefaleia e febre). Por estes motivos, a adesão ao tratamento é mais difícil e deve ser muito bem esclarecida aos pacientes.^{2,3}

RESIQUIMODE

É uma terapia emergente que age também como imunomoduladora por mecanismo agonista dos receptores *toll like 7* e 8. Induz uma resposta mais intensa das células mieloides dendríticas e maior expressão de TNF- α e interleucina 12 do que o imiquimode.⁴ Foi utilizado em um estudo europeu em veículo gel com quatro diferentes concentrações (0,01%, 0,03%, 0,06% e 0,1%), uma vez ao dia, três vezes por semana durante quatro semanas, em uma área de 25cm² na face e/ou área calva. Foram observados elevados índices de cura em todas as concentrações (variando de 40 a 74,6%), sendo os maiores índices nas concentrações mais elevadas. Os autores concluíram que todas as concentrações são eficazes, porém as mais baixas (0,01% e 0,03%) foram mais bem toleradas.³³

MEBUTATO DE INGENOL

É a substância mais recentemente introduzida para o tratamento do CCC e aprovada pelo FDA em janeiro de 2012. Trata-se de um éster-diterpenico macrocíclico retirado da *Euphorbia peplus*, uma planta nativa da maior parte da Europa, nordeste da África, noroeste da Ásia, Austrália, Nova Zelândia, América do Norte e regiões temperadas. O mecanismo de ação, embora ainda não totalmente elucidado, parece ser por dois mecanismos: rápida necrose da lesão em algumas horas, pelo efeito citotóxico direto nos queratinócitos, seguida de produção de citocinas inflamatórias e indução de denso infiltrado inflamatório constituído de neutrófilos e eosinófilos. O que o diferencia dos demais agentes terapêuticos citados é a curta duração do tratamento, que é de dois a três dias, e faz com que a adesão pelo paciente seja maior. Está disponível no mercado em duas concentrações em veículo gel: 150mcg/g e 500mcg/g, formuladas em gel à base de álcool propílico. A primeira é administrada uma vez ao dia por três dias consecutivos na face e/ou couro cabeludo e a segunda, uma vez ao dia por dois dias consecutivos no tronco e/ou extremidades. Pode ser utilizado para tratar lesões localizadas e/ou CCC. Após a aplicação tópica, atravessa o estrato córneo e exerce sua ação na derme e hipoderme com absorção sistêmica mínima. Cada embalagem de monodose é suficiente para tratar uma área de 25cm². Estudos em fase 2 e fase 3 mostraram eficácia muito superior ao placebo, em que houve uma redução do número de lesões em média de 83% na face e no couro cabeludo e de 75% em dorso e membros.^{34,35} Em estudos de farmacocinética de alta sensibilidade, não foi detectada absorção sistêmica do mebutato de ingenol, e seus metabólitos não têm nenhum efeito no citocromo P450.³⁶

Os principais efeitos adversos são eritema, edema, prurido, erosão e formação de bolhas, com intensidades variáveis. De um modo geral, estes efeitos desaparecem espontaneamente em dois dias na face e área calva e em quatro dias no corpo e nas extremidades.³⁷ No início do mês de maio de 2019, o laboratório responsável pela comercialização do produto no Brasil comunicou a sua descontinuação à Sociedade Brasileira de Dermatologia.

TERAPIA FOTODINÂMICA (TFD)

É uma opção terapêutica para o CCC já bem estabelecida na literatura. Baseia-se na fotoativação da protoporfirina IX. A ação efetua-se pela interação entre um agente fotossensibilizante e uma fonte de luz para que haja a produção de espécies de oxigênio reativo. Os agentes fotossensibilizantes mais utilizados são o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o metil aminolevulinato (MAL), que se acumulam preferencialmente dentro das células das QAs onde se transformam em protoporfirina IX. Eles são aplicados topicamente na pele em intervalos que variam de 1 a 18 horas antes de serem expostos a uma fonte de luz visível. Eles absorvem esta luz e geram espécies de oxigênio reativo que determinam danos na microvasculatura, induzem uma reação inflamatória local e morte celular. Devido ao fato de que a conversão das pró-drogas em protoporfirina IX está aumentada nas células malignas e pré-malignas, o tratamento é relativamente seletivo para os precursores de CEC.³ Diversos trabalhos publicados mostram bons resultados no tratamento das QAs, CCC e de carcinomas basocelulares (CBC) superficiais, principalmente em lesões menos hiperqueratósicas. A associação com curetagem prévia parece aumentar a eficácia. A dor no momento da aplicação é o efeito adverso mais relatado, seguida da fotossensibilização. Segundo um *guidelines* europeu, publicado em 2013, com evidência B e qualidade I, a TFD no tratamento do campo de cancerização em pacientes transplantados pode prevenir o surgimento de novas QAs e a transformação delas em CEC invasor. Relataram, também, que em pacientes imunocompetentes essa terapia demonstrou significante retardo, em média de seis meses, no surgimento de novas lesões. Ainda segundo esse *guidelines*, esse efeito profilático se deve ao fato de que a TFD diminui a expressão do p53, um marcador de câncer cutâneo.³⁸ Szeimies *et al*, em um estudo publicado em 2012, concluíram que o tratamento com MAL-TFD diminui o potencial carcinogênico no campo de cancerização cutâneo e reverte parcialmente os sinais intrínsecos e extrínsecos de envelhecimento cutâneo devido à deposição de colágeno dérmico.³⁹ Em um estudo randomizado e controlado, foram comparados os resultados do tratamento de múltiplas QAs na face e no couro cabeludo com ALA-TFD *versus* *peeling* com ATA 35% em 28 pacientes, utilizando-se como base de avaliação a contagem de lesões novas e preexistentes. Os pacientes foram examinados nos intervalos de um, três, seis e 12 meses. Encontraram que a TFD foi significativamente mais efetiva que o *peeling* de ATA 35%, com um índice de cura de 73,7% *versus* 48,8%. O resultado cosmético foi similar em ambos os tratamentos.⁴⁰ Mais recentemente, foi desenvolvida uma modalidade alternativa de TFD em que se utiliza o fotossensibilizante

MAL. Ao invés de se utilizar uma fonte de luz artificial, o MAL é ativado por uma única exposição de duas horas à luz solar indireta. Há maior tolerabilidade, a duração do tratamento é menor e o custo é mais baixo por não requerer fonte de luz artificial. Há estudos mostrando a mesma eficácia da terapia convencional com menos efeitos adversos.^{41,42,43} Nem a TFD, e provavelmente nenhuma outra opção terapêutica, é capaz de eliminar completamente os precursores de cânceres cutâneos. Portanto, assim como os demais, são necessários tratamentos repetidos para evitar o surgimento de CEC.¹¹ Um fator limitante é o custo do tratamento. Atualmente, no Brasil, estão ocorrendo problemas de fornecimento e aquisição dos fotossensibilizantes, o que tem dificultado a sua utilização.

CRIOTERAPIA

É uma técnica destrutiva em que se utiliza a aplicação direta de nitrogênio líquido (ou mais raramente outros criógenos) para congelamento de lesões cutâneas. O queratinócito é destruído entre -40°C e -50°C e o nitrogênio líquido atinge -196°C , o que faz dele um agente muito eficaz. É mais bem indicada para o tratamento da QA individualizada e discreta, uma vez que em lesões maiores e mais espessas o efeito é mais limitado.^{44,45} O tempo de aplicação varia de cinco a 15 segundos, mas pode chegar até a 30 segundos em lesões mais espessas. O procedimento deve ser executado dentro e ao redor da lesão e, para sua completa destruição, uma margem de 2 a 4mm de congelamento deve ser alcançada.³ Apesar de ser um tratamento muito utilizado, existem poucos estudos que determinam a sua verdadeira eficácia, a frequência de aplicação, a duração, a intensidade e a temperatura adequada. Esta ausência de uniformidade leva a diferentes resultados.⁴⁶ Uma das vantagens da crioterapia é que, em geral, é necessária apenas uma aplicação. Os índices de cura variam de 75 a 99%.^{43,47} Em 2008, Kaufmann *et al.* publicaram um estudo randomizado, multicêntrico, comparativo da segurança e eficácia da TFD com MAL *versus* crioterapia no tratamento das QAs nas extremidades de 121 pacientes. A resposta completa com crioterapia após 24 semanas foi de 88%.⁴⁸ Alguns estudos mostram aumento da eficácia dessa técnica quando associada a outros tratamentos tópicos como, por exemplo, imiquimode, diclofenaco e mebutato de ingenol. Os efeitos adversos que podem surgir durante o tratamento são eritema, dor, formação de bolhas e crostas, de intensidade variável, além da possibilidade de hipopigmentação residual.

RETINOIDES SISTÊMICOS

Pacientes com CCC e alto risco de desenvolver CEC podem beneficiar-se com tratamento sistêmico com acitretin. Estudos em modelos animais demonstraram que esta droga pode suprimir a proliferação e promover a diferenciação de queratinócitos, além de induzir a regressão de tumores. Em humanos, o acitretin foi utilizado em transplantados renais na dose de 30mg/dia por um período de seis meses e houve redução de 88% na incidência de CEC. Porém, ao suspender a terapia, houve aumento da incidência tanto no grupo do acitretin quanto no grupo controle que utilizou placebo.⁴⁹ Portanto, esta droga não foi capaz de eliminar completamente os precursores do CEC e, assim, a terapia deve ser administrada por longo período de tempo, com todos os efeitos colaterais conhecidos (xerose, mucosite, hepatotoxicidade, hiperlipidemia, entre outros) e a teratogenicidade.⁵⁰

CIRURGIA E LASER

O tratamento cirúrgico é restrito para lesões isoladas e/ou localizadas e está indicado para aquelas com alto risco ou que já sofreram transformação maligna. As técnicas mais utilizadas são a curetagem e eletrocoagulação e a excisão cirúrgica. *Lasers* ablativos e não ablativos estão sendo investigados como monoterapia e em combinação com outras terapêuticas para o CCC e vêm mostrando resultados promissores.^{51,52} Um fator limitante da *laserterapia* são seus custos elevados.

CONCLUSÕES

Diante de tudo o que foi descrito, podemos tirar algumas conclusões práticas que contribuem para as condutas do dia a dia dos dermatologistas.

1. O conceito de campo cutâneo de cancerização está bem fundamentado na literatura.
2. Apesar de alguns dados clínicos e histopatológicos sugerirem que algumas QAs têm um maior ou menor potencial de se transformarem em carcinoma invasor, ainda não é possível prever qual delas irá evoluir.
3. Em consequência disso, é necessário que o tratamento seja realizado em toda a área onde haja lesões passíveis de transformação e não somente nas lesões individualizadas.
4. Existem inúmeras opções terapêuticas disponíveis, com evidências de resultados favoráveis variáveis. Caberá ao dermatologista escolher a mais adequada para cada caso, levando-se em consideração diversos fatores, tais como efetividade, tempo de utilização, efeitos adversos, comorbidades e custos. ●

REFERÊNCIAS

- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953;6(5):963-8.
- Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775-86.
- Oliveira ECV, Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *Int J Dermatol*. 2019; 58(4):400-7.
- Hofbauera G, Anliker M, Boehnkec WH, Brandt C, Brauna R, Gaidee O, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14026.
- Skroza N, Bernardini N, Proietti I, Potenza C. Clinical utility of ingenol mebutate in the management of actinic keratosis: perspectives from clinical practice. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1879-85.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63(8):1727-30.
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008;18(6):651-9.
- Lai V, Cranwell W, Sinclair R. Epidemiology of skin cancer in the mature patient. *Clin Dermatol*. 2018;36(2):167-176.
- Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K, VATTCTrial Group. Quality of life in the actinic neoplasia syndrome: The VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTCTrial) trial. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(2):207-15.
- Markowitz O, Schwartz M, Feldman E, Bieber A, Bienenfeld A, Nandanani N, et al. Defining Field Cancerization of the Skin Using Noninvasive Optical Coherence Tomography Imaging to Detect and Monitor Actinic Keratosis in Ingenol Mebutate 0.015%- Treated Patients. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(5): 18-25.
- Christensen SR. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Res*. 2018; 7(F1000 Faculty Rev):690.
- Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis*. 2012;89(5):241-50.
- Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 2: commonly used field-directed and lesion directed therapies. *Cutis*. 2012;89(6):294-301.
- Weinstock MA, Thwin SS, Siegel JA, Marcolivio K, Means AD, Leader NF, et al. Chemoprevention of Basal and Squamous Cell Carcinoma With a Single Course of Fluorouracil, 5%, Cream: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(2):167-74.
- Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993; 329(16):1147-51.
- Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(9): 952-60.
- Rosenberg AR, Tabacchi M, Ngo KH, Wallendorf M, Rosman IS, Cornelius LA, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight*. 2019;4(6):e125476.
- Ianhez M, Fleury Junior LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2013; 88: 585-93.
- Rundhaug JE, Fischer SM. Cyclo-oxygenase-2 plays a critical role in UV-induced skin carcinogenesis. *Photochem Photobiol*. 2008;84(2):322-9.
- Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol*. 2007; 156(Suppl 3):25-33.
- Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):94-100.
- Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001;40(11):709-13.
- Pirard D, Vereecken P, Melot C, Heenen M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res*. 2005;297(5):185-9.
- Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):401-7.
- Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2010;20(4):482-8.
- Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(4): 252-66.
- Babino G, Diluvio L, Bianchi L, Orlandi A, Di Prete M, Chimenti S, et al. Long-term use of a new topical formulation containing piroxicam 0.8% and sunscreen: efficacy and tolerability on actinic keratosis. A proof of concept study. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32(8): 1345-9.
- Cuevas Sánchez P, Espinoza W, Perez C, Ángulo J, Gimenez-Gallego G. Topical treatment of actinic keratosis with potassium dobesilate 5% cream. A preliminary open-label study. *Eur J Med Res* 2011; 16(2): 67-70.
- Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):547-55
- Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol*. 2005;141(4):467-73.
- Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50(5):714-21.
- Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicenter, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratosis on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157 (Suppl 2):41-6.
- Szeimies RM, Bichel J, Ortonne JP, Stockfleth E, Lee J, Meng TC. A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):205-10.
- Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1010-19.
- Fidler B, Goldberg T. Ingenol mebutate gel (Picato): a novel agent for the treatment of actinic keratoses. *P T*. 2014;39(1):40-6.
- Jarret M, Katsamas J, Cawkill K, Henderson L, Welburn P. A pharmacokinetic study using a highly sensitive and specific method to determine systemic exposure of ingenol mebutate and its two main metabolites, PEP015 and PEP025 in human whole blood after topical administration. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68 (4 Suppl 1):AB156.
- Micali G, Lacarruba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. Pharmacology. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(6): 965.e1-e12.
- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective derma-

- tos. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(6):672–9.
39. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012; 167(1):150–9.
 40. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2017; 176(5):1155–61.
 41. Galimberti GN. Daylight photodynamic therapy versus 5-fluoracil for the treatment of actinic keratosis: a case series. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018; 8(1): 137–41.
 42. Calzavara-Pinton P, Zane C, Pacou M, Szeimies RM. Bucher's indirect comparison of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream versus diclofenac plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratosis. *Eur J Dermatol*. 2016; 26(5): 487–92.
 43. Wiegell SR, Fabricus S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized multicenter study of directed daylight exposure times of 1 ½ vs 2 ½ hs daylight PDT with methyl aminolevulinic acid in patients with multiple thin actinic keratosis of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1083–90.
 44. Berlin JM. Current and emerging treatment strategies for the treatment of actinic keratosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010; 3: 119–126.
 45. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther* 2014; 4(1): 11–31.
 46. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004; 43(9):687–92.
 47. Oliveira MC, Trevisan F, Pinto CAL, Xavier CA, Pinto JCCL. Histopathological analysis of the therapeutic response to cryotherapy with liquid nitrogen in patients with multiple actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2015; 90(3): 384–89.
 48. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy vs. Cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol*. 2008; 158(5):994–9.
 49. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 1995; 13(8):1933–8.
 50. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatolog Treat*. 2013; 24(3): 235–7.
 51. Berker D, McGregor JM, Hughes BR, British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156(2):222–30.
 52. Dong J, Goldenberg G. Energy-Based Devices for Actinic Keratosis Field Therapy. *Cutis*. 2018; 101(5):355–60.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Lauro Lourival Lopes Filho |  ORCID 0000-0001-8777-1382

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do original; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do original.

Lauro Rodolpho Soares Lopes |  ORCID 0000-0002-0899-3727

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do original; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do original.

Perfis transcricionais da melanogênese e genes relacionados a antioxidantes enzimáticos em peles com hiperpigmentação periorbital

Transcriptional profiles of melanogenesis and genes related to enzymatic antioxidants in skins with periorbital hyperpigmentation

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131413>

RESUMO

Introdução: A identificação das causas da hiperpigmentação periorbital é crucial na seleção do melhor tratamento. A identificação de perfis transcricionais que podem estar relacionados com a hiperpigmentação ao redor das áreas oculares poderia contribuir para uma nova abordagem no tratamento da hiperpigmentação periorbital, -a terapia genética-.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo avaliar o perfil transcricional da melanogênese e genes relacionados a antioxidantes enzimáticos, em peles com hiperpigmentação periorbital.

Métodos: Com base na avaliação clínica, 49 voluntários saudáveis foram classificados em grupos com ou sem hiperpigmentação periorbital. Perfis genéticos de genes relacionados à melanogênese: -fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), pró-opiomelanocortina (POMC), receptor da melanocortina 1, (MC1R), tirosinase (TYR), proteína relacionada à tirosinase 1 (TYRP1)-, e antioxidantes intracelulares: -glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase 1 (GPx-1), glutathione s-transferase (GST-1)- foram determinadas pela técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real.

Resultados: as expressões dos genes MITF, TYR e TYRP1 foram significativamente maiores no grupo com hiperpigmentação periorbital. ($p < 0,01$). As expressões gênicas de GR, GPx-1 e GST-1 foram comparáveis entre os grupos com e sem hiperpigmentação periorbital.

Conclusões: Os resultados deste estudo sugerem que o MITF é o principal regulador da deposição de melanina em peles com hiperpigmentação periorbital. O MITF com regulação positiva está intimamente associado ao aumento da TYR e TYRP1. Esses achados são importantes na proposição de uma nova abordagem terapêutica no tratamento da hiperpigmentação periorbital.

Palavras-chave: Hiperpigmentação; Melaninas; Fator de transcrição associado à microftalmia

ABSTRACT

Introduction: Identifying the causes of periorbital hyperpigmentation is crucial in selecting the best treatment. The identification of transcriptional profiles that may be related to hyperpigmentation around the eye area could contribute to a new approach in the treatment of periorbital hyperpigmentation – the gene therapy.

Objective: This study aims to assess the transcriptional profile of melanogenesis, and genes related to enzymatic antioxidants in skins with periorbital hyperpigmentation.

Methods: Based on clinical evaluation, 49 healthy volunteers were classified with or without periorbital hyperpigmentation. Genetic profiles of melanogenesis-related genes: microphthalmia-associated transcription factor (MITF), pro-opiomelanocortin (POMC), melanocortin 1 receptor (MC1R), tyrosinase (TYR), tyrosinase 1-related protein (TYRP1), and intracellular antioxidants - glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase 1 (GPx-1), glutathione s-transferase (GST-1) - were determined by the polymerase chain reaction technique in real-time.

Results: MITF, TYR, and TYRP1 gene expressions were significantly higher in the periorbital hyperpigmentation group ($p < 0.01$). GR, GPx-1, and GST-1 gene expressions were comparable between the groups with and without periorbital hyperpigmentation.

Conclusions: The results of this study suggest that MITF is the primary regulator of melanin deposition in skins with periorbital hyperpigmentation. Up-regulated MITF is closely associated with increased TYR and TYRP1. These findings are essential in proposing a new therapeutic approach in the treatment of periorbital hyperpigmentation.

Keywords: Hyperpigmentation; Melanins; Microphthalmia-associated transcription factor

Artigo Original

Autores:

Lee Siew-Keah¹
Chua Ang Lim²
Chia Kam Weng³
Lee Chew Kek⁴
Lee Bang Rom⁵
Lim Chai Leng⁶
Tan Geok Puan⁷

¹ Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universiti Tunku Abdul Rahman – Kajang (Selangor), Malaysia.

² Faculdade de Medicina, Universiti Teknologi Mara (UiTM) – Sungai Buloh (Selangor), Malaysia.

³ Faculdade de Ciências Aplicadas, UCSI University – Cheras (Kuala Lumpur), Malaysia.

⁴ Hospital Pantai Cheras – Cheras (Kuala Lumpur), Malaysia.

⁵ Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universiti Putra Malaysia – Serdang (Selangor), Malaysia.

⁶ Clínica de Cirurgia Plástica e Cosmética Lim – Kuala Lumpur, Malaysia.

⁷ Sunway Medical Centre – Petaling Jaya (Selangor), Malaysia.

Correspondência:

Lee Siew Keah
Faculdade de Medicina e Ciências Médicas, Universiti Tunku Abdul Rahman, Bandar Sungai Long, 43000 Kajang, Selangor, Malaysia.
E-mail: leesiewkeah@yahoo.co.uk

Data de recebimento: 18/06/2019

Data de aprovação: 18/08/2019

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina e Ciências Médicas, Universiti Tunku Abdul Rahman – Bandar Sungai Long, Selangor, Malaysia.

Suporte Financeiro: Este projeto é financiado pela Universidade UCSI, CERVIE-RGS (Proj-In-FPS-006).

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

A hiperpigmentação periorbital (HPO), vulgarmente conhecida como olheira, caracteriza-se por máculas e manchas hipercrômicas homogêneas e bilaterais, envolvendo principalmente as pálpebras inferiores e/ou superiores; em alguns casos graves, estende-se às sobrancelhas, regiões malares, regiões temporais e região lateral da raiz nasal.¹ A HPO é uma das preocupações cosméticas mais comuns, sendo notadamente resistente ao tratamento.

Os dados sobre incidência e prevalência da HPO são muito escassos e sua patogênese permanece indefinida. Acredita-se que pigmentação excessiva, pálpebra inferior com pele fina e translúcida, sombreamento devido à flacidez da pele e congestão venosa sejam os principais fatores causadores da HPO. Fatores congênitos e genéticos também estão associados ao desenvolvimento da HPO.^{2,3} Recentemente, Verschoree *et al.* avaliaram a distribuição de melanina e hemoglobina usando um método não invasivo – ou seja, análise intracutânea espectrofotométrica (*spectrophotometric intracutaneous analysis* – SIA) – na população indiana. A análise de SIAscope sugeriu que os depósitos de melanina e estase sanguínea podem desempenhar um papel na HPO.⁴ Por outro lado, estudos histológicos revelaram que a biópsia periorbital de pacientes japoneses e brasileiros demonstrou depósito dérmico de melanina, que poderia ser o principal fator contribuinte para a HPO.^{5,6} No entanto, esses autores não mencionaram as principais causas que podem levar à deposição de melanina ao redor das áreas oculares. Além dos estudos histológicos limitados sobre a pele com HPO, até onde sabemos, os papéis da expressão gênica relacionada à pigmentação na HPO ainda não foram elucidados.

Demonstrou-se que a modulação do MITF (do inglês *microphthalmia-associated transcription factor*) pode alterar a pigmentação da pele de suínos Yucatán de pele escura.⁷ Por outro lado, também foi relatado que o MC1R é altamente polimórfico e suas variantes genéticas estão associadas a diversos fenótipos de pigmentação na pele, cabelos e olhos.⁸ Surpreendentemente, relatou-se que suas variantes genéticas também estão associadas a um risco aumentado de distúrbios de hiperpigmentação, ou seja, melanoma cutâneo, que é totalmente independente do tipo de pele e cor do cabelo.⁹ A TYRP-1 (do inglês *tyrosinase related protein 1*) e a proteína 2 relacionada à tirosinase TYRP-2 (do inglês *tyrosinase related protein 2*), presentes na membrana dos melanossomas, são proteínas semelhantes à tirosinase. Seu papel preciso não está claro, mas foi proposto que a TYRP-1 atua na ativação e estabilização da tirosinase, na síntese de melanossomas, no aumento da relação eumelanina/ feomelanina, agindo também contra o estresse oxidativo.¹⁰

O presente estudo pressupõe que a desregulação da expressão gênica relacionada à pigmentação pode envolver o desenvolvimento da HPO. Ainda, levanta a hipótese de que a desregulação de antioxidantes enzimáticos intracelulares pode estar associada à expressão gênica melanogênica regulada em excesso.

METODOLOGIA

Aprovação ética

O Comitê de Ética em Pesquisa Médica (NMRR-13-1267-16770) e o Comitê de Ética em Pesquisa Independente do Sunway Medical Center (011/2013 / ER) foram obtidos antes do início do estudo.

Recrutamento dos sujeitos

Indivíduos saudáveis que haviam solicitado o procedimento de blefaroplastia na Clínica de Cirurgia Plástica Lim (Kuala Lumpur, Malásia) e no Sunway Medical Center (Selangor, Malásia) foram convidados aleatoriamente a participar deste estudo. Foram excluídos indivíduos diagnosticados com nevo de Ota, nevo melanocítico, manchas café com leite, nevo de Hori, efélides, hiperpigmentação pós-inflamatória localizada devido a trauma reconhecível, doenças inflamatórias cutâneas/ ulceração, alergias/ asma, e hiperpigmentação associada a doenças sistêmicas, como doença de Addison.

Um total de 49 sujeitos foram recrutados. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por escrito foi obtido de cada sujeito. Os cirurgiões plásticos avaliaram as áreas palpebrais e as classificaram em peles com hiperpigmentação periorbital (HPO) ou sem hiperpigmentação periorbital (não HPO). As peles palpebrais excisadas após a blefaroplastia foram coletadas e mantidas em formalina a 10% para análise histológica ou solução reagente de estabilização de RNA (RNAlater®) para estudo de expressão gênica. As amostras foram processadas dentro de três dias após a coleta da amostra.

Análise histológica

Tecidos de pele embebidos em parafina foram processados para a técnica de Fontana-Masson para observar a deposição de melanina e o padrão de distribuição em amostras palpebrais. Relatou-se a profundidade da distribuição da melanina, isto é, até a derme papilar ou até a derme reticular.

Extração total de RNA e conversão de cDNA

Uma pequena porção das amostras de biópsia foi preservada no reagente de estabilização de RNAlater® (Qiagen, Alemanha). As amostras foram homogeneizadas usando tubos M GentMACS (Miltenyi Biotec, Alemanha). O mRNA total foi extraído usando o RNeasy® Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen, Alemanha). A reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) foi conduzida com o kit de alta capacidade de RNA para cDNA. Até 2 µg de RNA total foram utilizados na conversão de RNA para cDNA em uma reação de 20 µl. A reação consiste em 10 µl de 2 × RT buffer (solução-tampão), 1 µl de 20 × mix de enzimas, 2 µg de RNA e quantidade suficiente de H₂O livre de nuclease até o volume final de 20 µl.

Análise de expressão gênica

A técnica de PCR em tempo real foi utilizada para determinar o nível de expressão do mRNA associado à melanogênese, bem como ao sistema de defesa antioxidante. Os genes quantificados foram: MITF, POMC, MC1R, TYR e TYRP1, GR, GPX-1 e GST-1. A actina beta (ACTB) atua como o gene de limpeza. As análises de expressão gênica Taqman® foram adquiridas da Applied Biosystem com o código genético Hs01117294_m1 (FTAM), Hs01596743_m1 (POMC), Hs00267167_

s1 (MC1R), Hs00165976_m1 (TYR), Hs00167051_m1 (TYRP1), Hs00167051_m1 (GRS), Hs00167051_m1 (GPx-1) Hs00220393_m1 (GST-1) e Hs99999903_m1 (ACTB).

A PCR em tempo real foi realizada em 20 µL de mistura de reação consistindo em 2 µL de cDNA modelo, 1 µL de Taqman® Gene Expression Assay e Taqman® Fast Advanced Master Mix. A amostra foi inicialmente desnaturada a 95°C por 20 s, seguida por 40 ciclos de desnaturação a 95°C por 1 s e uma etapa de recozimento a 60 °C por 20 s. Os dados foram coletados no final de cada etapa de recozimento. A expressão relativa do mRNA foi determinada pelo método comparativo de 2^{-ΔΔCT}.

Análise estatística

Os dados quantitativos foram analisados utilizando o software estatístico SPSS 18.0. Os dados contínuos distribuídos normalmente foram analisados pelo teste estatístico paramétrico e expressos em média e desvio padrão. Os dados categóricos foram analisados pelo teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

A. Dados demográficos e associação com HPO

Quarenta e nove pacientes (10 homens e 39 mulheres) com idade média de 52,9 ± 9,2 anos preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo. Um total de 47% (n=23) dos indivíduos foram avaliados com HPO, e 53% (n=26) foram incluídos no grupo não HPO. Um total de 67,3% dos sujeitos eram fototipo III na escala Fitzpatrick, enquanto 22,3% eram fototipo IV, 8% eram fototipo I e 2% eram fototipo V na escala. O qui-quadrado de Pearson mostrou que a classificação na escala de Fitzpatrick não estava associada ao grupo HPO (c² = 2,675; p = 0,445). No entanto, o qui-quadrado de Pearson demonstrou que a invaginação do depósito de melanina na camada dérmica era mais proeminente no grupo HPO em comparação com o grupo não HPO (c² = 8,349; p <0,05; Tabela 1).

B. Estudo da expressão gênica

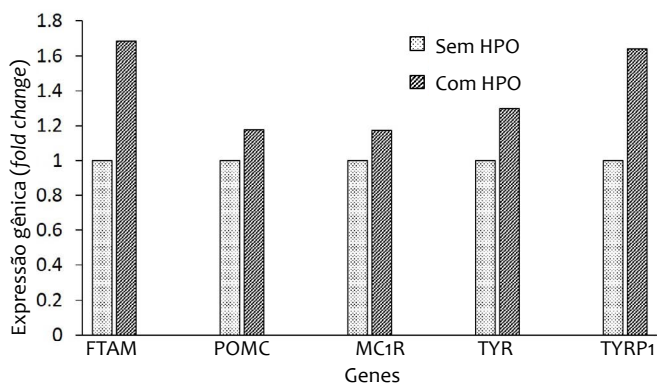
As expressões dos genes MITE, TYR e TYRP1 foram significativamente maiores no grupo HPO (p <0,01, Gráfico 1). As expressões gênicas de GR, GPx-1 e GST-1 foram comparáveis entre os grupos HPO e não HPO (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo sugerem que: (i) a hiperpigmentação dérmica pode ser a causa subjacente predominante da hiperpigmentação periorbital, que pode estar associada à (ii) superexpressão de MITE, TYR e TYRP1, o que, por sua vez, desencadeia a melanogênese nas peles periorbitais.

De acordo com os achados deste estudo, crescentes evidências demonstraram que a pigmentação ao redor das pálpebras não se restringe à camada epidérmica, sendo também profunda na camada dérmica e resistente a tratamentos.^{2, 6, 11-14} A melanina que cai na derme reticular é normalmente fagocitada por macrófagos para formar melanóforos, causando uma aparência azulada. A hiperpigmentação dérmica é menos responsiva aos agentes despigmentantes comuns parcialmente porque a maioria das terapias despigmentantes se concentra na hiperpigmentação epidérmica e não são eficazes na eliminação dos melanóforos dérmicos. Os resultados deste estudo sugerem que a incorporação dos agentes despigmentantes tópicos na administração transdérmica de medicamentos pode ser benéfica na redução da hiperpigmentação dérmica. Por exemplo, a utilização de um veículo transdérmico como o peptídeo sintético ACSSPSKHCG (TD1) e oligoarginina (R8) pode ser benéfica no tratamento da hiperpigmentação periorbital. No entanto, qual molécula terapêutica deve ser entregue à camada dérmica para alcançar o efeito terapêutico máximo? Vários estudos se concentraram em analisar os papéis despigmentantes dos inibidores da TYR, mas poucos consideraram o MITF como um alvo de medicamentos para o tratamento de distúrbios de hiperpigmentação, especialmente a hiperpigmentação periorbital.

Crems tópicos para os olhos, principalmente os agentes inibidores da tirosinase, ou seja, hidroquinona, ácido azelaico, tretinoína e ácido kójico, são amplamente utilizados como agentes despigmentantes.^{15, 16} Contudo, seus efeitos terapêuticos são inconsistentes e insatisfatórios no tratamento da hiperpigmentação periorbital. Tratamentos a laser e luz intensa pulsada são novas abordagens para remover os pigmentos da pele da pálpebra inferior.¹⁷ Ainda assim, são relativamente mais caros e exigem profissionais altamente qualificados para conduzir os procedimentos. Portanto, estratégias inovadoras são necessárias



** p<0,01 comparado com o grupo sem HPO

GRÁFICO 1: Fold change da expressão gênica dos grupos com e sem HPO

TABELA 1: PROFUNDIDADE DA DISTRIBUIÇÃO DE MELANINA E SUA ASSOCIAÇÃO COM O GRUPO HPO

Classificação HPO/ Profundidade da distribuição da melanina	HPO (n = 26)	Não HPO (n = 23)	Total (n)	Qui-quadrado de Pearson
Derme papilar	11	19	30	(c ² = 8,349, p < 0,05)
Derme reticular	15	4	19	
Total (n)	26	23	49	

TABELA 2: FOLD-CHANGE DOS GENES GR, GPX-1 E GST-1 EM GRUPOS NÃO HPO E HPO

Gene/Grupo	Expressão gênica (Fold-change)	
	Não HPO	HPO
GRS	1 ± 0,51	0,90 ± 0,41
GPx-1	1 ± 0,93	0,86 ± 0,68
GST-1	1 ± 0,48	1,06 ± 0,49

para identificar novos alvos de drogas. Este estudo propõe que a supressão direcionada do MITF, em vez de seus genes melanogênicos a jusante, como TYR e TRP-1, seria um candidato melhor para uma nova geração de agentes despigmentantes.

O MITF é um regulador-chave que envolve o desenvolvimento e a pigmentação melanocítica. Assim, é essencial para a sobrevivência, proliferação e diferenciação das células pigmentares, os melanócitos.¹⁰ A atividade do MITF é controlada por três vias de sinalização mais conhecidas, que são a via dependente de cAMP (via MC1R), a via de sinalização da Wnt e a via de sinalização da ERK (ambas via receptor c-Kit). Ao ligar α -MSH (também conhecida como pró-opiomelanocortina - POMC) ao seu receptor de membrana plasmática, o MC1R ativa a via dependente de cAMP e, eventualmente, aumenta a atividade do MITF, estimulando a melanogênese.¹⁰ Os resultados deste estudo sugerem que a superexpressão de MITF é improvável através da ativação da via de sinalização α -MSH-MC1R. Foi demonstrado que, independentemente do nível alto ou baixo de MC1R, o cAMP intracelular elevado desencadeado por *forskolin* leva à indução dos promotores TYR e TYRP-1.¹⁸ Investigações adicionais sobre a associação de MITF com o aumento das vias de sinalização intracelular de cAMP, Wnt e ERK podem fornecer mais informações sobre o mecanismo subjacente da superexpressão de MITF em pálpebras hiperpigmentadas.

Este estudo mostrou que o MITF é altamente expresso em peles com hiperpigmentação periorbital e está intimamente associado ao grau de produção de melanina. Portanto, propõe-se que o MITF é uma molécula-alvo terapêutica potencial no tratamento da hiperpigmentação periorbital. Estudos anteriores mostraram que o silenciamento da expressão do gene MITF por meio da técnica de pequenos RNA de interferência (siRNA), o MITF -siRNA (um modulador negativo de MITF), reduziu significativamente os níveis de TYR, TYRP-1 e MC1R e, portanto, inibiu a melanogênese na cultura de células de melanoma.¹⁹ Ainda, em um estudo clínico, a aplicação tópica de creme MITF-siRNA com veículo transdérmico melhorou significativamente as lesões de hiperpigmentação facial.¹⁹ Como a causa subjacente das olheiras é semelhante à do melasma, principalmente devido à superexpressão de MITF e deposição de melanina na camada dérmica, este estudo sugere que a inovação em MITF -siRNA provavelmente exerce o efeito terapêutico semelhante em peles com hiperpigmentação periorbital.

REFERÊNCIAS

- Sheth PB, Shah HA, Dave JN. Periorbital hyperpigmentation: a study of its prevalence, common causative factors and its association with personal habits and other disorders. *Indian J Dermatol.* 2014; 59(2): 151-7.
- Roh MR, Chung KY. Infraorbital dark circles: definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg.* 2009; 35(8):1163-71.
- Sarkar R. Idiopathic cutaneous hyperchromia at the orbital region or periorbital hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012; 5(3): 183-4.
- Verschoore M, Gupta S, Sharma VK, Ortonne JP. Determination of Melanin and Haemoglobin in the Skin of Idiopathic Cutaneous Hyperchromia of the Orbital region (ICHOR): A Study of Indian Patients. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012; 5(3):176-82.
- Watanabe S, Nakai K, Ohnishi T. Condition known as "dark rings under the eyes" in the Japanese population is a kind of dermal melanocytosis which can be successfully treated by Q-switched ruby laser. *Dermatol Surg.* 2006; 32(6): 785-9.
- Graziosi AC, Quaresma MR, Michalany NS, Ferreira LM. Cutaneous idiopathic hyperchromia of the orbital region (CIHOR): a histopathological study. *Aesthetic Plast Surg.* 2013; 37(2): 434-8.
- Lin CB, Babiarz L, Liebel F, Roydon Price E, Kizoulis M, Gendimenico GJ, et al. Modulation of microphthalmia-associated transcription factor gene expression alters skin pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2002; 119(6):1330-40.

Além das estratégias de MITF-siRNA, compostos ou moléculas de fármacos capazes de interferir na regulação pós-transcricional de MITF podem ser utilizados para modular o processo de pigmentação. A DKK1 (dickkopf-1) é encontrada predominantemente nas palmas das mãos e plantas dos pés hipopigmentadas, exibindo atividades de supressão no MITF e, portanto, inibindo o crescimento de melanócitos e a produção de pigmentos.²⁰ Este estudo aponta que a estimulação direcionada de DKK1 poderia ser uma abordagem viável para modular o MITF superexpresso em peles com hiperpigmentação periorbital. Portanto, existem duas condições cruciais na criação de um novo agente terapêutico no tratamento da hiperpigmentação periorbital, ou seja, (i) deve ser uma molécula pequena e capaz de atingir a derme (ii) deve poder entrar na célula e suprimir a expressão do MITF.

A exposição à irradiação ultravioleta (UV) e ao estresse oxidativo tem sido associada à patogênese da hiperpigmentação periorbital.^{1, 21, 22} Demonstrou-se que o UV desencadeia a expressão de MITF, tirosinase e MSH, o que eventualmente leva à produção de pigmentos de melanina.¹⁰ A irradiação UV também é conhecida por induzir a produção de espécies reativas de oxigênio na pele humana, resultando em estresse oxidativo e fotodano à pele. Os antioxidantes têm sido amplamente utilizados para despigmentação em produtos para a pele, incluindo cremes para os olhos, para reduzir os danos à pele e a deposição de melanina.^{2, 23} Entretanto, este estudo demonstrou que não há diferença significativa nas expressões gênicas dos principais antioxidantes enzimáticos intracelulares, como glutatona redutase (GR), glutatona peroxidase (GPx) e glutatona-s-transferase (GST) em peles palpebrais hiperpigmentadas e não hiperpigmentadas. Esses achados sugerem que é improvável que a hiperpigmentação periorbital seja devida a antioxidantes intracelulares inadequados.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que o MITF é o principal regulador da deposição de melanina em peles com HPO, sendo que o MITF com regulação positiva está intimamente associado ao aumento da TYR e TYR-1. Esses achados são importantes na proposição de uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da HPO.●

8. Beaumont KA, Wong SS, Ainger SA, Liu YY, Patel MP, Millhauser GL, et al. Melanocortin MC(1) receptor in human genetics and model systems. *Eur J Pharmacol.* 2011; 660(1): 103-10.
9. Newton-Bishop JA, Chang YM, Iles MM, Taylor JC, Bakker B, Chan M, et al. Melanocytic nevi, nevus genes, and melanoma risk in a large case-control study in the United Kingdom. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(8): 2043-54.
10. Videira IFS, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(1):76-83.
11. Huang YL, Chang SL, Ma L, Lee MC, Hu S. Clinical analysis and classification of dark eye circle. *Int J Dermatol.* 2014; 53(2):164-70.
12. Ranu H, Thng S, Goh BK, Burger A, Goh CL. Periorbital hyperpigmentation in Asians: an epidemiologic study and a proposed classification. *Dermatol Surg.* 2011; 37(9): 1297-303.
13. Lee Siew-Keah, Margaret Flori Vasthian Patrick, Cheah Shiau Chuen, Tan Chung Keat, Chia Kam Weng, Lee Chew Kek, et al. Evaluation of histopathological changes in idiopathic cutaneous hyperchromia at the orbital region. *Surg Cosmet Dermatol.* 2018; 10(3):202-8.
14. Nayak CS, Giri AS, Zambare US. A Study of Clinicopathological Correlation of Periorbital Hyperpigmentation. *Indian Dermatol Online J.* 2018; 9(4): 245-9.
15. Friedmann DP, Goldman MP. Dark circles: etiology and management options. *Clin Plast Surg.* 2015; 42(1):33-50.
16. Gendler EC. Treatment of periorbital hyperpigmentation. *Aesthet Surg J.* 2005; 25(6): 618-24.
17. Cymbalista NC, Prado de Oliveira ZN. Treatment of idiopathic cutaneous hyperchromia of the orbital region (ICHOR) with intense pulsed light. *Dermatol Surg.* 2006; 32(6): 773-83.
18. D'Mello SAN, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *International journal of molecular sciences.* 2016; 17(7): 1144.
19. Yi X, Zhao G, Zhang H, Guan D, Meng R, Zhang Y, et al. MITF-siRNA formulation is a safe and effective therapy for human melasma. *Mol Ther.* 2011; 19(2): 362-71.
20. Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K, Abdel-Malek ZA, Kubo T, et al. Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol.* 2004; 165(2): 275-85.
21. Sarkar R, Ranjan R, Garg S, Garg VK, Sonthalia S, Bansal S. Periorbital Hyperpigmentation: A Comprehensive Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016; 9(1): 49-55.
22. Roberts WE. Periorbital hyperpigmentation: review of etiology, medical evaluation, and aesthetic treatment. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13(4): 472-82.
23. Eberlin S, Del Carmen Velazquez Pereda M, de Campos Dieamant G, Nogueira C, Werka RM, de Souza Queiroz ML. Effects of a Brazilian herbal compound as a cosmetic eyecare for periorbital hyperchromia ("dark circles"). *J Cosmet Dermatol.* 2009; 8(2): 127-35.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Lee Siew-Keah |  ORCID 0000-0001-9299-6842

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.

Chua Ang Lim |  ORCID 0000-0002-0369-6766

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito.

Chia Kam Weng |  ORCID 0000-0002-4928-7925

Aprovação da versão final do manuscrito, Elaboração e redação do manuscrito, Obtenção, análise e interpretação dos dados, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Lee Chew Kek |  ORCID 0000-0002-5832-664x

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.

Lee Bang Rom |  ORCID 0000-0003-1540-9338

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, Revisão crítica do manuscrito.

Lim Chai Leng |  ORCID 0000-0003-0274-2051

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

Tan Geok Puan |  ORCID 0000-0001-8446-3173

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.

Artigo Original

Autores:

Ana Paula Dornelles Manzoni^{1,2}
 Fabiane Kumagai Lorenzini^{1,2}
 Caroline Lipnharski^{1,2}
 Magda Blesmann Weber^{1,2}
 Juliana Fontoura Nogueira^{1,2}
 Karoline Rizzati^{1,2}

¹ Serviço de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

² Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Ana Paula Dornelles Manzoni
 Av. Tarso Dutra, 565/1513
 Bairro Petrópolis
 90690-140 Porto Alegre (RS), Brasil.
 E-mail: apmanzoni@gmail.com

Data de recebimento: 30/06/2019

Data de aprovação: 18/08/2019

Trabalho realizado na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Estudo comparativo, *split face* entre luz intensa pulsada com modo *pulse-in-pulse* e *peeling* de ácido retinoico 5% para o tratamento do melasma

Comparative split-face study between pulse-in-pulse intense pulsed light therapy and 5% retinoic acid peel for melasma treatment

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131420>

RESUMO

Introdução: Melasma é uma dermatose com alta prevalência, que possui inúmeras alternativas terapêuticas, porém tende a ser um desafio terapêutico por sua natureza refratária e recidivante.

Objetivo: Comparação entre a luz intensa pulsada na modalidade *pulse-in-pulse* (LIP-PIP) e o *peeling* de ácido retinoico (PAR) para o tratamento do melasma.

Métodos: Foram realizadas seis sessões quinzenais de LIP-PIP na hemiface esquerda e três sessões mensais PAR na hemiface direita. Foram aplicados os questionários Índice de Gravidade para o Melasma (MASI) e MelasQol antes e um mês após a última sessão do tratamento.

Resultados: Redução de cerca de 33% no MASI da hemiface com PAR e de 35% na hemiface com LIP-PIP, mostrando melhora significativa do melasma com ambos os métodos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Ambos os métodos foram bem tolerados pelas pacientes, porém o PAR apresentou mais relatos de efeitos adversos que o LIP-PIP. Houve melhora significativa na qualidade de vida das pacientes estudadas com os dois métodos terapêuticos.

Conclusões: O PAR e o LIP-PIP são efetivos para o tratamento do melasma e para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Não houve diferença estatística entre os métodos em relação ao clareamento da lesão e à qualidade de vida de seus portadores.

Palavras-Chave: *Abrasão química; Luz; Melanose; Retinoides*

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a highly common dermatosis that has numerous therapeutic alternatives but tends to be a therapeutic challenge due to its refractory and relapsing nature.

Objective: Comparison between intense pulsed light with pulse-in-pulse mode (IPL-PIP) and retinoic acid peel (RAP) for melasma treatment.

Methods: We conducted six bi-weekly IPL-PIP sessions in the left hemiface and three-monthly RAP sessions in the right hemiface. The Melasma Area and Severity Index (MASI) and MelasQol questionnaires were applied before and one month after the last treatment session.

Results: We observed a reduction of approximately 33% in hemiface MASI with RAP and of 35% in hemiface with IPL-PIP, showing significant improvement of melasma with both methods. There was no statistically significant difference between the two groups. Both practices were well tolerated by patients, but RAP had more reports of adverse events than IPL-PIP. There was a substantial improvement in the quality of life of the patients with both therapeutic methods.

Conclusions: RAP and IPL-PIP are effective in treating melasma and improving patients' quality of life. There was no statistical difference between the methods concerning lesion clearance and quality of life of patients.

Keywords: *Chemexfoliation; Light; Melanosis; Retinoids*

INTRODUÇÃO

O melasma é uma dermatose benigna e adquirida, cuja prevalência pode chegar até 24% em mulheres de algumas populações.¹ Caracteriza-se por manchas hiperpigmentadas e assintomáticas em áreas fotoexpostas. É mais comum no sexo feminino e em pacientes com fototipos mais altos. Fatores genéticos, hormonais, vasculares, luz visível e luz ultravioleta são tidos como os principais fatores causais.² Segundo a literatura, esta dermatose, apesar de assintomática e de curso benigno, provoca significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (QoL), interferindo nos âmbitos psicossocial, familiar e profissional.³

Devido à sua natureza refratária e recorrente, o melasma pode ser um desafio terapêutico. Apesar de existirem inúmeras opções terapêuticas, nenhuma é considerada com potencial de melhora total e definitiva. A resposta aos tratamentos é muito variável entre os pacientes, necessitando, na maioria das vezes, de combinações de métodos e individualização de acordo com a tolerabilidade e resposta clínica.⁴ Assim, o objetivo deste estudo é comparar efetividade, tolerância, efeitos adversos e qualidade de vida de pacientes com melasma tratados em uma hemiface com uma opção tradicional e vastamente conhecida (peeling de ácido retinoico- PAR) com uma opção promissora, mas ainda pouco estudada (luz intensa pulsada tipo pulse-in-pulse - LIP-PIP). Esta tecnologia emite a mesma onda que a LIP, mas fraciona a duração de pulso de 10ms em 100 subpulsos de 40µs. Por meio destes pulsos fracionados, o PIP pode remover de forma mais suave a pigmentação indesejada sem agravar ou exacerbar o melasma.⁵

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico monocêntrico split-face em 17 pacientes com melasma. Os critérios de inclusão foram a presença de lesões clinicamente típicas de melasma, localizadas na face, bilaterais, em pacientes com fototipo de Fitzpatrick entre I e IV.² Os critérios de exclusão foram gravidez, lactação, uso de medicações orais que influenciassem o tratamento do melasma (como, por exemplo, contraceptivos orais), clareadores e laser ou tratamento com luz para melasma por seis meses antes da inclusão. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (UFCSA) e todas as pacientes assinaram termo de consentimento esclarecido.

A face foi higienizada com solução aquosa de clorexidina 2% e gaze. Na hemiface do LIP-PIP (Multiwave Laser Toning of LMG Solon, Guaxupé, MG, Brasil.), foi aplicada uma fina camada de gel à base de água e iniciada a sessão com 550 a 800nm de comprimento de onda, fluência de 12 a 15J/cm², com duas a três passadas até a obtenção de um eritema leve que desapareceu em aproximadamente 40 segundos. Os tratamentos foram administrados na hemiface esquerda em intervalos de duas semanas com um total de seis sessões de LIP-PIP. A hemiface direita foi tratada usando-se o PAR a 5% uma vez por mês para um total de três sessões. Os pacientes foram orientados a lavar o PAR com água e sabonete após seis horas da sua aplicação. Após cada sessão, os pacientes receberam uma ficha com orientações e cuidados a serem adotados após o procedimento, principalmente fotoproteção rigorosa de 4/4 horas com Minesol Actif[®] FPS 80 (Johnson &

Johnson do Brasil Indústria e Comércio de Produtos para Saúde Ltda, São Paulo, SP, Brasil) fornecido pelos pesquisadores e que não fossem utilizadas outras medicações tópicas além dessa. Nesta mesma ficha, os pacientes deveriam descrever possíveis efeitos colaterais, caso ocorressem.

Dois pesquisadores avaliaram o escore MASI modificado no início do protocolo e um mês após o último tratamento, e os pacientes responderam a um questionário de qualidade de vida (MelasQoL-BP).^{3,6}

A análise estatística foi realizada por meio das distribuições absoluta e relativa bem como pelas medidas de tendência central e de variabilidade. Sobre a comparação das médias avaliadas ao longo do seguimento, realizou-se o estudo da normalidade da distribuição dos dados por meio do teste de *Shapiro Wilk*. Na comparação das variáveis contínuas entre dois grupos dependentes (avaliação pré e pós-tratamento bem como comparação entre as hemifaces) foram utilizados os testes *t-Student* e *Wilcoxon*. A magnitude das diferenças foi calculada a partir do tamanho do efeito (*effect size*), em que um tamanho do efeito de 0,20 - 0,49 foi considerado pequeno; 0,50 - 0,79, efeito moderado; e $\geq 0,80$, efeito de grande magnitude. Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA, 2008) para Windows, sendo que, para critérios de decisão estatística, adotou-se o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

O estudo comparativo entre tratamento de melasma com LIP-PIP e o PAR 5% contou inicialmente com a participação de 17 pacientes. Uma foi excluída após a primeira sessão porque apresentou hiperpigmentação pós-inflamatória no lado submetido ao LIP-PIP. Outras duas pacientes foram excluídas do estudo por perda de seguimento durante o trabalho. Portanto, os resultados foram analisados com base em uma amostra de 14 pacientes do sexo feminino, com idades entre 32 e 47 anos (média de 41 anos e $DP \pm 4,6$) e predominância do fototipo III de Fitzpatrick em 43% das pacientes (Tabela 1).

A análise dos índices do MASI pré e pós-tratamento mostrou uma melhora significativa do melasma com ambas as modalidades terapêuticas ($p=0,002$). A mesma redução significativa da gravidade foi evidenciada na análise individual de cada hemiface com sua respectiva intervenção, $p=0,001$ para PAR e

TABELA 1: Distribuição absoluta e relativa por idade e fototipo

Variáveis	Amostra total (n=14)	
	41 ± 4.6 (32 - 47)	
Idade (média ± desvio- padrão)		
Fototipo	N.	%
I	2	14.3
II	2	14.3
III	6	43
IV	4	28.5

$p=0,012$ com o LIP-PIP. Houve uma discreta superioridade de 2% na melhora do melasma com LIP-PIP, mas sem significância estatística (Tabela 2).

Os efeitos adversos ocorridos com ambas as técnicas estão descritos na tabela 3. O PAR apresentou significativamente mais ardor (78,5% dos pacientes; $p=0,047$) e descamação (100% dos pacientes; $p=0,001$) do que a técnica do LIP-PIP (ardor em

21,4% dos pacientes e descamação em nenhum paciente). Sobre os demais eventos indesejados, as diferenças observadas entre os tratamentos não se mostraram significativas.

Quanto à avaliação da qualidade de vida das pacientes com melasma, houve uma melhora significativa com ambos os tratamentos ($p=0,045$) demonstrada por meio da redução de cerca de 20% do escore do MelasQoL-BP. O tamanho de efeito

TABELA 2: Média, desvio-padrão e mediana do MASI nas avaliações pré e pós-uso de LIP-PIP na hemiface esquerda e PAR na hemiface direita para o tratamento do melasma

Melasma Area and Severity Index (MASI)	Avaliações (n=14)							Diferença Pós-Pré ^G	
	Pré-tratamento			Pós-tratamento					
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	$p\phi$		Cohen' D ^B
MASI Média PAR-PIP	8.4	4.0	7.5	5.5	3.4	4.5	0.002	-0.719	-2.9 (34.5%)
MASI PAR	8.5	4.2	8.0	5.7	3.5	5.0	0.001	-0.667	-2.8 (32.9%)
MASI PIP	8.3	4.2	8.0	5.4	3.3	5.0	0.012	-0.709	-2.9 (34.9%)
$p\phi$		>0.999			0.896				

ϕ : Teste de Wilcoxon;

B: Estimativa do tamanho do efeito do pós-tratamento em comparação com o pré-tratamento: avaliação

G: Diferença entre as médias pré e pós-tratamento - n (%)

TABELA 3: Distribuição absoluta e relativa dos efeitos adversos relatados pelos pacientes

Efeitos adversos	Hemifaces direita e esquerda				p (valor) [§]
	PAR 5%		LIP-PIP		
	n	%	n	%	
Eritema					0.874
Não	10	71.42	13	92.85	
Sim	4	28.68	1	8.25	
Crostas					>0.999
Não	11	78.57	14	100.0	
Sim	3	21.42	0		
Descamação					0.001
Não	0	0	14	100	
Sim	14	100.0	0	0	
Dor					>0.999
Não	12	85.71	14	100.0	
Sim	2	14.28	0		
Queimação					0.037
Não	3	21.42	13	92.85	
Sim	11	78.57	1	8.25	
Hiperchromia					---
Não	14	100.0	14	100	
Sim	0	0	0	0	

§ McNema Teste

do tratamento do melasma sobre a qualidade de vida dos pacientes foi classificado como moderado ($d_{Cohen} = 0,641$) (Figura 1 e Tabela 4).

DISCUSSÃO

O melasma é considerado uma dermatose crônica que possui inúmeras opções terapêuticas, mas nem sempre suficientes para obter uma melhora satisfatória e duradoura.^{4,7} Ao longo das últimas décadas, estudos demonstraram que a sua presença vai muito além de uma simples alteração de cunho estético para uma dermatose de importante impacto na qualidade de vida de seus portadores.^{3,8} Assim, seguimos buscando novas opções terapêuticas que sejam promissoras e efetivas para o seu tratamento.

No melasma, o laser de alta fluência e os tratamentos com LIP para tratar pigmentos não são úteis, porque podem agravar o melasma.⁵ O PIP não eleva a temperatura do tecido alvo o

suficiente para destruí-lo, aumentando gradualmente a temperatura da pele, sendo mais seguro do que a LIP convencional. Aplica fluência muito baixa e não destrói melanócitos ativos com melanossomos.^{5,9} Experiência anterior demonstrou que o PIP induziu melhora clínica com menos sessões de tratamento (4-6), e pode ter o benefício adicional de evitar possíveis efeitos adversos.⁹ Optamos por utilizar o PAR 5% como controle do sistema PIP por ser uma alternativa de tratamento tradicional, bem conhecida, efetiva e cientificamente documentada para o melasma.^{10,11}

Nosso estudo demonstrou uma significativa melhora do melasma com ambas as modalidades de tratamento na análise do Índice de Gravidade para o Melasma (MASI), porém sem superioridade entre os dois métodos de intervenção. Contudo, o sistema PIP demonstrou uma discreta superioridade de 2% sobre o PAR, o que pode representar uma tendência à significância com o aumento da amostra estudada.

O PAR apresentou significativamente mais efeitos adversos que o PIP. Este fato foi representado pela presença do ardor e da descamação já bem descritos e esperados com o PAR. Apesar de muito frequentes, foram descritos como leves e transitórios. Já na avaliação dos parafeitos do PIP, somente uma paciente referiu eritema leve, sendo claramente um procedimento muito confortável e sem tempo de recuperação para o retorno às atividades cotidianas. Todavia, é importante lembrar que uma paciente foi excluída do estudo após uma sessão de PIP devido à nítida presença de hiperpigmentação pós-inflamatória na hemiface onde foi aplicado este tratamento. Além de suspendermos o seu seguimento no estudo, foram recomendados o uso tópico de hidroquinona 4% e a fotoproteção rigorosa. Em aproximadamente 15 dias, a paciente já apresentou melhora total dessa discromia.

Neste estudo, também avaliamos o impacto na qualidade de vida (QoL) dos pacientes, secundária ao melasma, e nossos achados corroboraram a literatura mundial mostrando o seu decréscimo. Após o tratamento, ocorreu uma significativa melhora da qualidade de vida das pacientes do estudo, mensurada com impacto moderado. Este fato reforça a importância de oferecermos sempre algumas opções terapêuticas aos pacientes, independentemente da melhora total ou parcial, porque, apesar de seu curso crônico e recidivante, os pacientes experimentam a melhora na sua qualidade de vida.

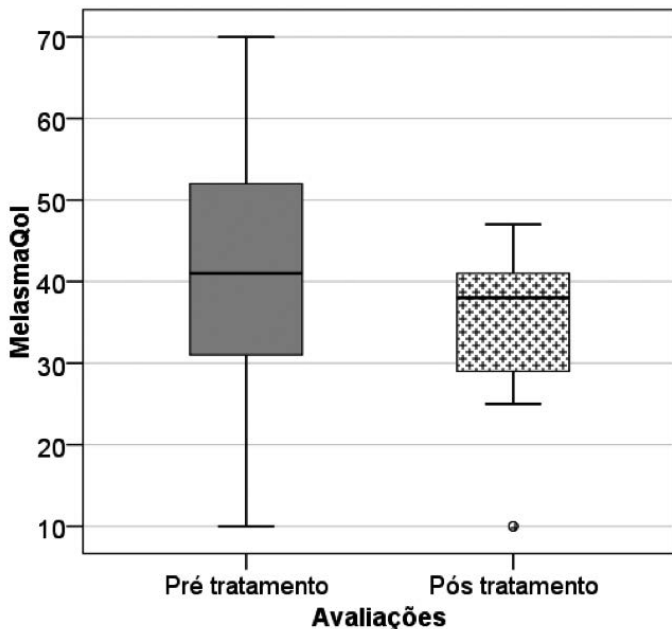


FIGURA 1: Avaliação da qualidade de vida de pacientes com melasma antes e após o tratamento (Diagrama de caixa)

TABELA 4: Média, desvio-padrão e medianas para as avaliações da qualidade de vida realizadas pré e pós-intervenção

Variáveis	Avaliações (n=14)						p (valor)
	Pré-tratamento			Pós-tratamento			
	Média	DP	Mediana	Média	DP	Mediana	
Qualidade de vida (MelasQoL-BP)	42.2	14.9	41.0	33.7	11.6	38.0	0.045Ø
Cohen's D ^A							0.641

Ø: Wilcoxon Teste;

Variável com distribuição assimétrica (Shapiro Wilk <0,100)

A: Tamanho estimado do efeito pós-tratamento em comparação ao pré-tratamento

CONCLUSÃO

Tanto o PAR 5% quanto o sistema PIP são opções significativamente eficazes para o tratamento do melasma. Apesar de uma discreta tendência de superioridade do LIP-PIP sobre o PAR, não foi encontrada diferença significativa entre eles. Quanto aos efeitos colaterais, o PAR é acompanhado signifi-

cativamente por ardor e descamação, porém de forma leve e transitória. Já o PIP não apresenta desconforto e não necessita de tempo de recuperação por parte dos pacientes, porém é uma opção terapêutica de maior custo, além de uma paciente ter apresentado hiperpigmentação pós-inflamatória. Ressaltamos a necessidade de que mais estudos com amostras maiores sejam feitos. ●

REFERÊNCIAS

1. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, Ailawadi P, Arya L, Sarma N, et al. Medical management of melasma: A review with consensus recommendations by Indian pigmented expert group. *Indian J Dermatol* 2017;62(6):558-77.
2. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-82
3. Maranzatto CFP, Miot HA, Miot LDB, Meneguim S. Psychometric analysis and dimensional structure of the Brazilian version of melasma quality of life scale (MELASQoL-BP). *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):422-8.
4. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *Int J Dermatol*. 2017;56(9):902-8.
5. Chung JY, Choi M, Lee JH, Cho S, Lee JH. Pulse in pulse intense pulsed light for melasma treatment: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2014;40(2):162-8.
6. Pandya AG, Hynan LS, Bhole R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83.
7. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):11-20.
8. Ikino JK, Nunes DH, da Silva VPM, Fróde TS, Sens MM. Melasma and measure of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):196-200.
9. Yun WJ, Lee SM, Han JS, Lee SH, Chang SY, Haw S, et al. A prospective, split-face, randomized study of the efficacy and safety of a novel fractionated intense pulsed light treatment for melasma in Asians. *J Cosmet Laser Ther*. 2015;17(5):259-66.
10. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):359-76.
11. Magalhães GM, Borges MFM, Queiroz ARC, Capp AA, Pedrosa SV, Diniz MS. Double-blind randomized study of 5% and 10% retinoic acid peels in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on the quality of life. *Surg Cosmet Dermatol* 2011;3(1):17-22.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Ana Paula Dornelles Manzoni |  ORCID 0000-0001-6184-4440

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Fabiane Kumagai Lorenzini |  ORCID 0000-0001-6365-8705

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.

Caroline Lipnharski |  ORCID 0000-0002-6902-6909

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

Magda Blesmann Weber |  ORCID 0000-0001-5885-5851

Aprovação da versão final do manuscrito.

Juliana Fontoura Nogueira |  ORCID 0000-0001-8462-2269

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

Karoline Rizzati |  ORCID 0000-0002-4327-535X

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

Técnica de aplicação superficial com ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada para o tratamento de linhas e rugas

Superficial application technique with cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for the treatment of lines and wrinkles

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131416>

RESUMO

Introdução: Durante o envelhecimento, a pele sofre modificações estruturais, celulares e moleculares que alteram as suas propriedades mecânicas e também as suas funções biológica e fisiológica. Estas se manifestam por perda de elasticidade e turgor, com consequente aparecimento de rugas finas, linhas e vincos de difícil resolução, sendo consideradas um desafio terapêutico.

Objetivo: Descrever a técnica de aplicação de ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada para o tratamento de rugas superficiais.

Materiais e métodos: Neste estudo retrospectivo e observacional, a técnica de aplicação superficial e transversal às rugas superficiais com o ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada foi realizada em mulheres portadoras deste tipo de rugas nas regiões perioral, periorbiculares e laterais da face, que não desapareceram após tratamentos com toxina botulínica, volumização facial com preenchedores e aplicações com tecnologias. O estudo ocorreu durante 22 meses entre os anos de 2016 e 2018. O grau de melhora foi avaliado por meio de questionário aplicado às próprias pacientes que observaram fotografias padronizadas pareadas feitas no período prévio e um mês após o tratamento.

Resultados: A técnica foi realizada em 40 mulheres com idade entre 55 e 80 anos, cuja resposta ao questionário de avaliação foi melhora entre 90 e 100% após um mês de tratamento.

Conclusões: A técnica de aplicação superficial e transversal às rugas com o ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada mostrou-se uma excelente opção para o tratamento das áreas afetadas, sem descrição de efeitos adversos importantes e/ou efeito Tyndall, com alto grau de satisfação das pacientes.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Envelhecimento da pele; Higiene da pele

ABSTRACT

Introduction: During aging, the skin undergoes structural, cellular, and molecular changes that alter its mechanical properties as well as its biological and physiological functions. These changes manifest as loss of elasticity, and turgor, with consequent appearance of fine wrinkles, lines, and creases that are difficult to resolve, being considered a therapeutic challenge.

Objective: To describe the technique of applying cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for the treatment of superficial wrinkles.

Materials and methods: In this retrospective and observational study, the technique of superficial and transverse application to superficial wrinkles with cohesive polydensified matrix hyaluronic acid was performed in women with this type of wrinkles in the perioral, periorbicular and lateral regions of the face, which did not disappear after treatment with botulinum toxin, facial volumization with fillers and technology. The study was conducted over 22 months between 2016 and 2018. The degree of improvement was assessed by a questionnaire applied to the patients who observed paired standardized photographs taken in the previous period and one month after the treatment.

Results: The technique was performed on 40 women aged 55 to 80 years, whose response to the evaluation questionnaire was improved between 90% and 100% after one month of treatment.

Conclusions: The technique of superficial and transverse application to wrinkles with cohesive polydensified matrix hyaluronic acid proved to be an excellent option for the treatment of affected areas, without significant adverse events and/or Tyndall effect, with a high degree of patient satisfaction.

Keywords: Hyaluronic acid; Skin aging; Skin care

Artigo Original

Autores:

Marisa Gonzaga da Cunha¹

Ana Lúcia Gonzaga da Cunha²

Luciana Gasques de Souza³

Carlos D. Aparecida Machado Filho⁴

¹ Programa de Pós-Graduação em Dermatocosmiatria, Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

² Departamento de Cirurgia Plástica, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Luciana Gasques de Souza

FMABC Setor de Dermatologia

Av. Príncipe de Gales, 821

Vila Príncipe de Gales

09060-050 Santo André (SP), Brasil.

E-mail: luhsouza@hotmail.com

Data de recebimento: 20/06/2019

Data de aprovação: 15/08/2019

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

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Dra Ana Lúcia Gonzaga da Cunha é speaker e consultora da Merz - São Paulo (SP), Brasil.



INTRODUÇÃO

O remodelamento da matriz extracelular (MEC) é um processo contínuo com múltiplas etapas envolvendo a degradação localizada de componentes da matriz, seguida pelo rearranjo do citoesqueleto, translocação celular e deposição de novos constituintes. Uma série de evidências indica que o TGF- β desempenha um papel central na biossíntese de MEC, ou controlando a síntese e a degradação de colágeno ao se ligar nos receptores de membrana celular dos fibroblastos e ativando os seus genes, ou inibindo a ação das metaloproteinases (MMPs). Embora cada uma destas etapas seja regulada por uma variedade de mecanismos moleculares, a etapa inicial é controlada pela presença de proteinases, principalmente as MMPs que incluem: colagenase, gelatinase e metaloelastase, capazes de iniciar o processo de fragmentação das macromoléculas nativas da MEC, predominantemente os colágenos I e III.¹

Durante o envelhecimento, toda a pele sofre modificações estruturais, celulares e moleculares que alteram não somente as suas propriedades mecânicas, mas também as suas funções biológica e fisiológica.^{1,2,3} As mudanças causadas pelo envelhecimento da pele são o resultado de um processo fisiológico normal agravado pelo fotoenvelhecimento, que é responsável também pelo aparecimento de manchas, rugas finas e vasos dilatados, além de asperezas e câncer de pele.⁴

Estruturalmente, durante o envelhecimento cronológico, a epiderme se torna mais fina, desidratada e, na junção dermoepidérmica, as vilosidades se achatam. A derme papilar é a mais afetada, com a atividade dos fibroblastos comprometida por mudanças na morfologia celular e no metabolismo, redução do potencial proliferativo, perda de resposta aos fatores de crescimento, declínio na produção de proteínas da MEC e aumento da expressão de proteases envolvidas na degradação da MEC. Assim, as fibras elásticas diminuem em número e diâmetro; há redução da síntese de colágeno e aumento da sua degradação devido ao aumento dos níveis de metaloproteinase tipo I (colagenase), que impacta sobre a deposição, orientação e tamanho das fibras, que aparecem desorganizadas, mais compactas e granuladas; como consequência, os fibroblastos lentamente perdem seus pontos de aderências com as fibras de colágeno e modificam sua forma, de

fusiforme para arredondada, o que afeta suas funções metabólicas, gerando um círculo vicioso. A derme reticular torna-se desorganizada e degradada, com fibras fragmentadas.^{5,6} O fotodano tende a agravar este processo, principalmente na derme papilar, reduzindo a síntese de pró-colágeno tipo I e aumentando os níveis da colagenase, o que gera maior quantidade dos produtos de degradação do colágeno e inibe a síntese de colágeno novo.

O envelhecimento cronológico e o fotodano afetam também a substância fundamental, reduzindo a quantidade de mucopolissacarídeos, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, especialmente a do ácido hialurônico, alterando a hidratação dérmica, influenciando negativamente no turgor da pele e modificando suas propriedades biomecânicas.³ Clinicamente, observa-se pele seca com perda de elasticidade e consequente aparecimento de rugas finas, linhas e vincos de difícil resolução, consideradas um desafio terapêutico, pois nem sempre desaparecem com aplicações de toxina botulínica, com a volumização facial e/ou com uso de tecnologias (Figuras 1A-C).

OBJETIVO

Este foi um estudo retrospectivo e observacional para descrever a técnica de aplicação superficial de ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada e avaliar o grau de satisfação das pacientes tratadas.

MATERIAL E MÉTODO

O atendimento das pacientes foi conduzido em clínica privada por período de 22 meses entre os anos de 2016 e 2018, segundo orientações éticas indicadas pela declaração de Helsinki. As aplicações foram realizadas em pacientes do sexo feminino que apresentavam rugas de média profundidade e/ou vincos superficiais nas áreas perioral, periorbiculares e laterais da face que não tivessem sido resolvidas por tratamentos prévios com toxina botulínica para as rugas de expressão, volumização facial por preenchedores, ou ainda por tratamentos com tecnologias. O produto de escolha foi o Belotero Soft® (Merz Brasil, São Paulo, SP) devido à sua indicação para aplicações subepidérmicas. O grau de melhora foi avaliado por meio de um questionário

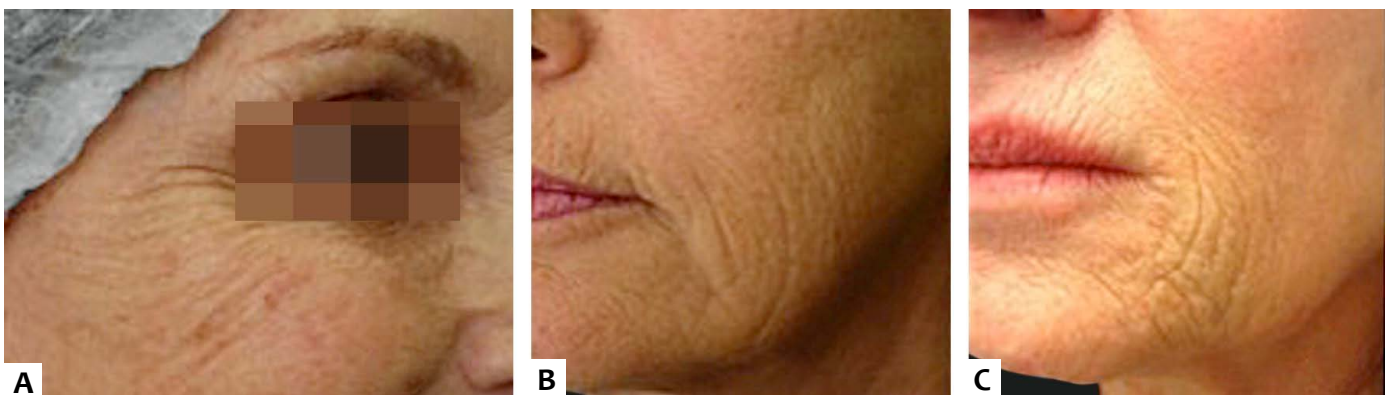


FIGURA 1: Vincos e linhas causados pela diminuição da espessura e da desidratação dérmicas, que não desapareceram com aplicação de toxina botulínica (A), volumização da face (B) ou tecnologias (C)

aplicado para as pacientes após observação de suas próprias fotografias padronizadas pareadas, realizadas no período prévio e um mês após o tratamento.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA

As aplicações foram realizadas sob anestesia tópica no local a ser tratado, segundo as especificações do fabricante e após a aplicação de compressas geladas por alguns minutos com o intuito de minimizar a dor e a formação de hematomas.

As aplicações foram em todas as regiões da face afetadas pelas rugas e vincos, no sentido perpendicular às linhas para o tratamento de toda a área afetada. Foram aplicações na derme superficial em retroinjeção, com a entrada de toda a extensão da agulha 30G 1/2 de 13mm em ângulo de 10 a 12 graus, ou seja, praticamente paralela à superfície cutânea, permitindo a visualização da agulha (Figura 2). O bisel da agulha esteve normalmente voltado para cima, principalmente em peles finas, pois a colocação voltada para baixo poderia limitar a aplicação na derme

superficial. As múltiplas linhas de colocação do implante foram feitas com cerca de 5mm de distância entre elas, com deposição de pequena quantidade do produto (cerca de 0,03mL), criando uma pequena elevação, até ter sido obtido o tratamento de toda a área afetada. Em todas as pacientes foram aplicados 2mL do produto, 1mL em cada hemiface, com distribuição em todas as áreas acometidas. Após a aplicação, as áreas tratadas foram suavemente massageadas para facilitar o espalhamento horizontal do produto, permitindo o desaparecimento das eventuais ondulações, para melhor correção final. Ao primeiro sinal de formação de hematoma, a compressão digital foi feita para evitar a sua progressão.

RESULTADOS

As aplicações foram realizadas em 40 pacientes do sexo feminino, com idades entre 55 e 80 anos (idade média de 70,4 anos). A melhora das linhas foi imediata em todos os casos (Figuras 3-6). Em algumas pacientes, duas aplicações foram necessárias (Figura 7), de acordo com o grau de atrofia cutânea, profundi-

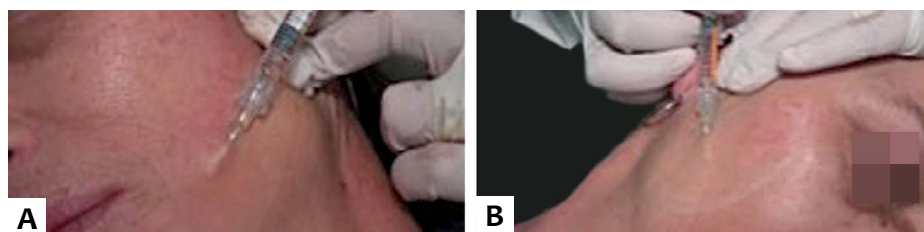


FIGURA 2:

Aplicação em retroinjeção com a entrada de toda a agulha em ângulo de 10 graus

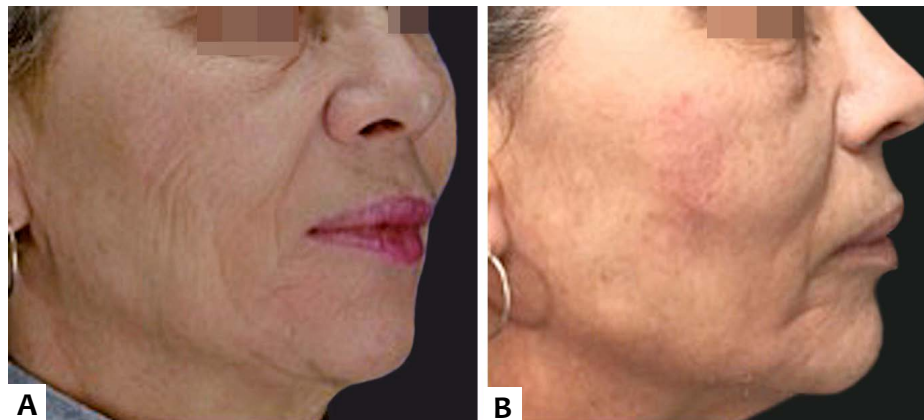


FIGURA 3:

Pré-aplicação (A) e imediatamente após (B) uma aplicação para tratamento das linhas da lateral da face

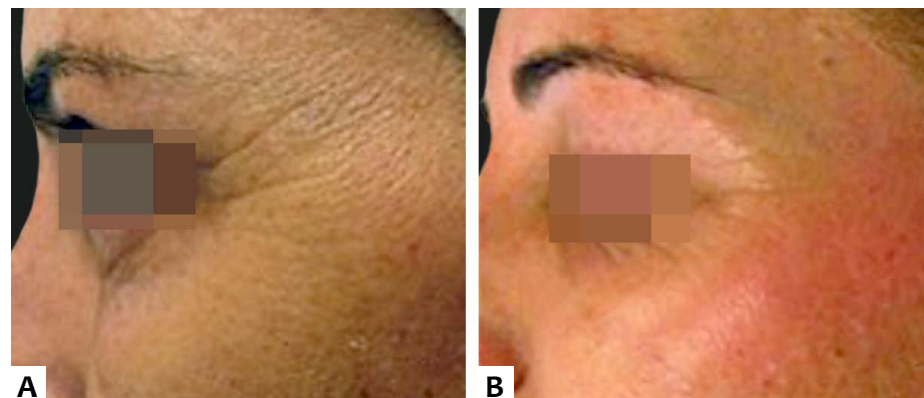


FIGURA 4:

Pré-aplicação (A) e imediatamente após (B) a aplicação para tratamento das linhas periorbitais, 15 dias após toxina botulínica

dade das linhas e vincos, ou se o aumento de volume da área tratada fosse um objetivo almejado que pôde ser conseguido de maneira uniforme e gradual, resultando em um aspecto bastante natural. As pacientes tratadas mostraram-se bastante satisfeitas com os resultados, avaliando o grau de melhora. Os efeitos alcançados mantiveram-se por, pelo menos, um ano (Figura 7C).

DISCUSSÃO

A contribuição da derme para a estrutura e função da pele é crucial, uma vez que nutre e molda a epiderme, dá elasticidade, resistência, força tensora, protege o organismo das injú-

rias mecânicas, colabora na termorregulação e contém receptores sensoriais, além de regular o processo cicatricial.⁵

A substância amorfa ou fundamental é a grande responsável pela manutenção da estrutura dérmica, pois: mantém a hidratação; confere elasticidade; ajuda a pele a retornar à sua forma original facilitando a movimentação das fibras; protege e envolve as fibras e células; e promove a distribuição de nutrientes.^{5,6}

Durante o envelhecimento, a derme sofre grandes modificações na composição, na espessura e nas propriedades biomecânicas da matriz extracelular, com redução da turgescência e elasticidade, e conseqüente aparecimento de linhas, rugas e

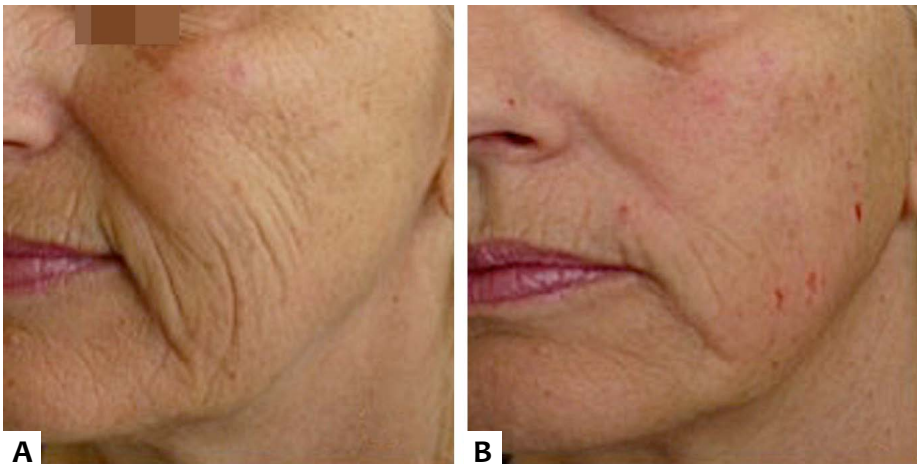


FIGURA 5: Pré-aplicação (A) e imediatamente após (B) a aplicação com melhora imediata das linhas periorbitárias e da lateral da face



FIGURA 6: Pré-aplicação (A) e um mês após (B) uma única aplicação para tratamento das linhas periorais e laterais aos cantos da boca



FIGURA 7: Pré-aplicação (A), sete dias após a primeira aplicação (B) e um ano após a segunda aplicação (C)

sulcos.⁷ A implantação de géis de ácido hialurônico diretamente na derme pode ser uma estratégia para repor a substância fundamental e aumentar a espessura dérmica, desta maneira restaurando as propriedades mecânicas da pele.

Técnicas de preenchimento com injeções intradérmicas profundas ou subdérmicas são especialmente pertinentes para géis menos reticulados e/ou com baixas concentrações de ácido hialurônico, que estão indicados para tratar diretamente as rugas finas em áreas como a região periorbitária ou perioral. As aplicações devem ser feitas nas profundidades indicadas pelo risco de efeito Tyndall ou de visualização do material injetado.

No entanto, recentes avanços tecnológicos têm introduzido novos preenchedores dérmicos com características únicas, como o ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada utilizado no grupo de pacientes incluídos no presente trabalho. Este apresenta partículas de tamanhos variados, sendo produzido através de dois ciclos de *cross-linking* com éter butanediol diglicidil (BDDE), que resulta em um gel preenchedor dérmico com zonas de maior e menor densidade, conferindo ao produto as seguintes características: baixa viscosidade, baixa elasticidade (G'), alto *tan* e alta coesividade, o que mantém a afinidade entre as moléculas do gel e permite a expansão tecidual na derme superficial com um predominate vetor horizontal, resultando em alta integração cutânea e volumização da derme sem alteração da sua arquitetura.^{2,8,9} Portanto, estas propriedades reológicas determinam a distribuição de maneira homogênea dentro da derme, sem o risco de efeito Tyndall.⁹ As imagens histológicas com várias colorações e o exame ultrassonográfico da pele tratada demonstram uma aparência coesiva e homogênea que confirma o alto grau de integração dérmica e isoecogenicidade em relação à derme adjacente.^{2,8} Estas propriedades do produto permitem sua aplicação na derme reticular superficial com resultados naturais e sem riscos de ondulações.

Desta maneira, o ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada Belotero Soft (Merz Farmacêutica Comercial Ltda, São Paulo, SP, Brasil), devido às suas características reológicas, foi o escolhido para ser aplicado com a técnica superficial em retroinjeção transversal às rugas das regiões periorbitárias e perioral, além das localizadas nas regiões laterais da face, que não desapareceram após os tratamentos com toxina botulínica, preenchimento ou tecnologias.

A técnica de aplicação em retroinjeção permite a distribuição homogênea do produto em toda a área afetada, observando-se a melhora da espessura da pele e não somente a melhora das linhas, mantendo normal a mobilidade da área tratada e a aparência natural, sem a visualização do material devido à sua alta integração tecidual.

As aplicações foram praticamente indolores e com pouca formação de hematomas, provavelmente devido à profundidade da aplicação na derme. Um dado que deve ser ressaltado é que não houve descrição de efeito Tyndall nas pacientes tratadas, em concordância com os dados obtidos por Kuhne (2012) e por Micheels (2013).^{10,2}

Houve alto grau de satisfação das pacientes com o tratamento, observando-se grande melhora das linhas e rugas, além da melhora do turgor e do aspecto geral da pele, com uma única aplicação, porém algumas pacientes solicitaram uma segunda aplicação devido à fina espessura cutânea, à profundidade das linhas e rugas e à extensão das áreas de acometimento.

Os benefícios cosméticos de longa duração na pele envelhecida podem ser atribuídos não somente à aplicação do gel (resposta imediata), mas ao alongamento dos fibroblastos promovido pela injeção do ácido hialurônico com *crosslinking* e concomitante liberação de TGF- β , que estimula marcadamente a síntese de bandas densas de colágeno maduro, restaurando parcialmente os componentes da matriz extracelular.^{6,11}

Deve-se destacar que as pacientes sob o efeito de relaxamento muscular promovido pela toxina botulínica foram esclarecidas sobre a possibilidade de retorno de algumas linhas, neste caso de expressão, após o retorno dos movimentos.

CONCLUSÃO

O ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada mostrou-se o preenchedor ideal para o tratamento com a técnica de aplicação superficial e transversal das rugas e vincos superficiais, localizados nas regiões periorbitárias, perioral e laterais da face, causados pelo envelhecimento cutâneo, e que não desapareceram após o tratamento com toxina botulínica e/ou volumização da face e/ou tratamentos com tecnologias, não tendo sido observados efeito Tyndall ou outros efeitos adversos.●

REFERÊNCIAS

- Mine S, Fortunel NO, Pigeon H, Asselineau D. Aging alters dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and functionally human aging. *PLoS ON*. 2008; 3(12):e4066.
- Micheels P, Sarazin D, Besse S, Sundaram H, Flynn TC. A Blanching Technique for Intradermal Injection of the Hyaluronic Acid Belotero. *Plast Reconstr Surg*. 2013; 132(4 Suppl 2):59S-68S.
- Benech F. Stimulating Effects Of Rhamnose On Papillary Fibroblasts Incorporated In Reconstructed Skin Or After Topical Application In Vivo Define A New Skin Anti-aging Molecule. A New View on Skin Aging. EADV Lisbon 2011. Vichy Symposium.
- Coleman KR, Carruthers J. Combination therapy with BOTOX™ and fillers: the new rejuvenation paradigm. *Dermatol Ther*. 2006; 19(3):177-88.
- Yaar M, Gilchrist B. Aging of skin. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7ª ed. New York : McGraw-Hill Medical, 2008. v. I, p. 963-73.
- Cole MA, Quan T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *J Cell Comun Signal*. 2018; 12(1):35-43.
- Hervé Pigeon H, Asselineau D. Isolation And Description Of Two Fibroblast Subpopulations In The Dermis Of Human Adult Skin. A New View on Skin Aging. WCD Seoul 2011-Abstracts.
- Sundaram H, Rohrich RJ, Liew S, Sattler G, Talarico S, Trévidic P, et al. Cohesivity of Hyaluronic Acid Fillers: Development and Clinical Implications of a Novel Assay, Pilot Validation with a Five-Point Grading Scale, and Evaluation of Six U.S. Food and Drug Administration-Approved Fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136(4):678-86.
- Sundaram, H, Fagien S. Cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for fine lines. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136(5 Suppl):149S-63S.
- Kühne U, Imhof M, Kirchmeier M, Howell DJ. Five-year retrospective review of safety, injected volumes, and longevity of the hyaluronic acid Belotero Basic for facial treatments in 317 patients. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11(9):1032-5.
- Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, et al. In Vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007; 143(2):155-63.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Marisa Gonzaga da Cunha |  ORCID 0000-0002-4186-0643

Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Ana Lúcia Gonzaga da Cunha |  ORCID 0000-0001-8431-3386

Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Luciana Gasques de Souza |  ORCID 0000-0001-5160-7572

Revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Carlos D. Aparecida Machado Filho |  ORCID 0000-0003-4362-1563

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

Nova técnica de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico: delta V lifting

New facial rejuvenation technique with Hyaluronic Acid: Delta V Lifting

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131385>

RESUMO

Introdução: O envelhecimento facial ocorre devido à perda de volume facial e à alteração da textura da pele. Os preenchedores de ácido hialurônico são as principais ferramentas não cirúrgicas utilizadas para recuperar a perda de volume, uma vez que, além de preencher, atuam como remodelador cutâneo.

Objetivo: Descrever uma nova técnica de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico: delta V lifting. Por meio dessa técnica, buscamos não apenas preencher áreas com déficit de volume, mas principalmente estimular a regeneração tecidual pela interação entre o ácido hialurônico e o subcutâneo superficial, principal plano de aplicação.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo que avaliou 200 pacientes tratados com 2ml de ácido hialurônico de concentração 23mg/ml em uma única sessão terapêutica com a técnica delta V lifting.

Resultados: 87% dos pacientes classificaram o resultado como “muita melhora” e 13% como “boa melhora”, segundo a Escala de Melhoria Estética Global. Além disso, todos afirmaram perceber a melhora progressiva do resultado até o momento do retorno em um mês após o procedimento.

Conclusões: A técnica delta V lifting mostrou-se eficaz em trazer resultados estéticos satisfatórios com quantidade mínima de ácido hialurônico. Acredita-se que a interação entre ácido hialurônico e tecido adiposo esteja envolvida na otimização dos resultados.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Rejuvenescimento; Técnicas

ABSTRACT

Introduction: Facial aging occurs due to loss of facial volume and altered skin texture. Hyaluronic acid fillers are the main non-surgical tools used to recover the volume loss, since, besides filling, they act as skin remodeling.

Objective: To describe a new facial rejuvenation technique with hyaluronic acid: delta V lifting. Through this technique, we seek not only to fill in areas with volume deficits but mainly to stimulate tissue regeneration through the interaction between hyaluronic acid and superficial subcutaneous tissue, the main application plan.

Methods: A retrospective observational study assessing 200 patients treated with 2 ml of hyaluronic acid at a concentration of 23 mg/ml in a single therapy session with the delta V lifting technique.

Results: 87% of patients rated the result as “great improvement” and 13% as “good improvement” according to the Global Aesthetic Improvement Scale. Also, they all reported progressive improvement of the result until the moment of return within one month after the procedure.

Conclusions: The delta V lifting technique was effective in bringing satisfactory aesthetic results with a minimal amount of hyaluronic acid. The interaction between hyaluronic acid and adipose tissue is believed to be involved in optimizing results.

Keywords: Hyaluronic acid; Rejuvenation; Techniques

Artigo Original

Autores:

Carlos Roberto Antonio^{1,2}

Livia Arroyo Trídico^{2,3}

Ana Luiza Valle Esteves⁴

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

² Pelle Medical Center – São José do Rio Preto (SP), Brasil

³ Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

⁴ Clínica Gomes Moura - Belém (PA), Brasil.

Correspondência:

Livia Arroyo Trídico

Av. Arthur Nonato, 4235

Nova Redentora

15090-040 São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Email: latridico@gmail.com

Data de recebimento: 10/04/2019

Data de aprovação: 01/08/2019

Trabalho realizado no Pelle Medical Center - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O envelhecimento da face é caracterizado por diferentes fenômenos que ocorrem mais ou menos ao mesmo tempo: atrofia variável da pele e formação de rugas causadas por danos genéticos, actínicos e fatores ambientais; perda de volume ósseo; gordura facial e flacidez da pele.¹ Dessa forma, o envelhecimento da face consiste em interação dinâmica e complexa de diversos fatores envolvendo mudanças tridimensionais que ocorrem no esqueleto, assim como na estrutura dos tecidos moles, associadas a alterações superficiais da pele.^{2,3}

O efeito de face caída associado ao envelhecimento ocorre tanto devido à perda de volume facial quanto à alteração da textura da pele.⁴ Deste modo, a face envelhecida se caracteriza pelo achatamento das concavidades da fronte, sobranceira, glabella e região temporal da face superior, queda da ponta nasal, achatamento da bochecha no terço médio e retração do queixo, perda do volume labial e queda da comissura oral na face inferior.⁵

Os preenchedores de ácido hialurônico são as principais ferramentas não cirúrgicas utilizadas para recuperar o volume perdido. Antigamente, os preenchedores eram mais utilizados para tratamentos superficiais, porém, atualmente, têm sido muito empregados na volumização, priorizando os planos profundos de aplicação e não apenas a pele superficial. Ao promover volumização, os preenchedores ajudam a limitar o impacto da flacidez e garantir um efeito *lifting*.⁶

Diversas são as técnicas de preenchimento com ácido hialurônico, tais como punção em série, filamento linear, leque, cruzamento transversal e técnica em torre. Uma técnica excelente depende do agente preenchedor, da área-alvo a ser corrigida e da preferência do médico. O uso de cada uma delas busca resultados estéticos ainda melhores.⁷

O principal objetivo para rejuvenescimento da face como um todo deve ser a reestruturação do volume perdido e o tratamento da flacidez cutânea. As áreas de reabsorção devem ser selecionadas e individualizadas de acordo com a característica de cada pessoa. Dessa forma, buscamos promover rejuvenescimento com ácido hialurônico por meio de uma nova técnica: *delta V lifting*. Esta técnica consiste em identificar as áreas com flacidez e/ou perda de volume e marcá-las individualmente em forma de triângulo (delta), sendo que a base do triângulo consiste na região que apresenta maior reabsorção tecidual e que, portanto, deve receber maior volume de preenchedor, enquanto o ápice (ponta do delta) recebe menor quantidade de ácido hialurônico. Além disso, o triângulo irá representar vetores (V) de sustentação (efeito de movimento de tração) a fim de realizar o efeito *lifting* da região a ser tratada.

Essa nova técnica pode ser utilizada em várias regiões da face com segurança, uma vez que deve ser realizada com o uso de cânulas (preferencialmente 22G) para evitar o acometimento de vasos sanguíneos faciais. Buscamos, assim, realizar a reestruturação facial por meio da identificação de áreas de perda de volume e distribuição do ácido hialurônico em vetores de sustentação em forma de triângulo, promovendo mais harmonia e naturalidade à face envelhecida.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo observacional que avaliou 200 pacientes tratados em uma clínica privada na cidade de São José do Rio Preto, SP, Brasil, no período de janeiro a dezembro de 2018. Foram incluídos pacientes com idade acima de 20 anos, de ambos os sexos e que não realizaram outros tratamentos além do proposto neste estudo. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP.

Todos os pacientes foram tratados com 2ml de ácido hialurônico de concentração 23mg/ml em uma única sessão terapêutica. As áreas a serem tratadas foram marcadas em triângulos (deltas) de forma individualizada, avaliando-se as áreas de perda de volume e sustentação em cada paciente. O tamanho dos triângulos e a quantidade de deltas marcados nos pacientes foram específicos para cada indivíduo de acordo com sua necessidade. Porém, as principais regiões identificadas a serem preenchidas foram: região temporal, região supraciliar, região zigomática, região mandibular, região de sulco nasojugal, região de sulco nasogeniano, região de sulco labiomentoniano e região labial.

Após a identificação das áreas a serem tratadas e dos vetores de sustentação de cada região, o desenho dos deltas foi realizado com a base correspondendo à área de maior perda de sustentação. Sendo assim, o sentido dos vetores de sustentação caminha do ápice do triângulo até a sua base (Figura 1). Para cada triângulo a ser preenchido, foi realizado um botão anestésico cerca de 0,5cm distante do ápice com cloridrato de lidocaína a 2,0% associado a hemitartarato de norepinefrina (1:50.000 em norepinefrina).

Após a realização do botão anestésico, utilizamos uma agulha 21G para fazer o orifício de entrada para a cânula. Entramos com a cânula 22G pelo ápice do triângulo, aplicando o ácido hialurônico em plano subcutâneo através de retroinjeção com maior quantidade do preenchedor na base do triângulo. Realizamos três a quatro linhas em retroinjeção em cada triângulo. O plano de aplicação é no subcutâneo superficial, logo



FIGURA 1: vetores de sustentação das regiões a serem tratadas

abaixo da derme, com exceção da região de sulco nasojugal, em que a aplicação é feita em plano justaósseo, e no lábio, onde é realizado no músculo.

Após a realização do procedimento, os pacientes retornaram em um mês para avaliação médica, fotografia e realização de questionário de satisfação. As fotografias foram avaliadas por dois médicos não envolvidos na pesquisa a fim de classificar os resultados de acordo com a Escala de Melhoria Estética Global:⁸ muita melhora (ótimo resultado cosmético), boa melhora (melhora acentuada na aparência, mas não totalmente ótima), melhor (melhoria óbvia da aparência, mas um retoque ou novo tratamento é indicado), inalterado (aparência é essencialmente a mesma que a condição original), piora (aparência é pior que a condição original).

RESULTADOS

Dos 200 pacientes avaliados, 18 (9%) tinham de 20 a 30 anos, 55 (27,5%) tinham de 31 a 40 anos, 50 (25%) tinham de 41 a 50 anos, 56 (28%) tinham de 51 a 60 anos e 21 (10,5) tinham de 60 a 70 anos. A maioria dos pacientes avaliados era do sexo feminino: 184 pacientes mulheres e 16 pacientes homens.

De acordo com a avaliação dos médicos, 58% dos pacientes foram classificados como “muita melhora” de acordo com a Escala de Melhoria Estética Global, 30% foram classificados como “boa melhora” e 12% foram classificados como “melhor” (Figuras 2, 3, 4, 5).

Segundo o questionário de satisfação dos pacientes, 87% classificaram o resultado como “muita melhora” e 13%, como “boa melhora”, segundo a Escala de Melhoria Estética Global.



FIGURA 2:
Paciente antes do tratamento



FIGURA 4:
Paciente antes do tratamento



FIGURA 3:
Paciente imediatamente após o tratamento



FIGURA 5:
Paciente um mês após o tratamento

Todos estavam satisfeitos com o tratamento e indicariam a realização do procedimento para um familiar ou amigo. Todos os pacientes quando questionados se gostariam de realizar o procedimento no futuro responderam que sim. Além disso, todos os pacientes afirmaram perceber a melhora progressiva do resultado até o momento do retorno em um mês após o procedimento.

Quanto à dor, a maioria dos pacientes relatou sentir dor leve durante o procedimento (58%), alguns referiram ausência de dor (39%) e apenas seis pacientes referiram dor moderada. O único efeito colateral observado foi hematoma discreto em 35% dos pacientes. Os pacientes foram acompanhados por três meses após o tratamento e nenhum outro evento adverso ocorreu.

DISCUSSÃO

O ácido hialurônico (AH) é usado amplamente para tratamentos estéticos devido a sua eficácia, segurança, baixo potencial alergênico e versatilidade. Além de repor volume, o ácido hialurônico atua como remodelador cutâneo graças à observação da persistência do efeito de preenchimento por tempo muito maior do que a biodisponibilidade do preenchedor. Estudos têm demonstrado que o AH pode induzir aumento na produção de colágeno e de fibras elásticas, restaurando a matriz extracelular por estímulo direto e /ou por estiramento mecânico dos fibroblastos.⁹

A localização do preenchedor na pele é um dos determinantes do resultado cosmético.¹⁰ A localização dérmica não é requerida para excelente resultado, uma vez que estudos evidenciam que a grande maioria dos preenchedores “dérmicos” localizam-se predominantemente no subcutâneo, independentemente das várias técnicas de aplicação.^{10,11,12,13} Por outro lado, quando os preenchedores são colocados em plano mais profundo (subcutâneo profundo ou justaosseo), maior quantidade de produto é necessária para atingir o efeito desejado.¹⁴ No presente estudo, ao injetar o ácido hialurônico no subcutâneo superficial, foi possível obter excelentes resultados de restauração de volume, sustentação e melhora da flacidez facial com pequena quantidade do produto (2ml de ácido hialurônico 23mg/ml) e alta segurança.

Acredita-se que ocorra uma interação entre o ácido hialurônico e o tecido subcutâneo onde o preenchedor é co-

locado. Ao aumentar a concentração de ácido hialurônico no tecido adiposo, ocorre expansão dos adipócitos em um ambiente não rígido, provocando reação de *stress* mecânico no tecido adiposo. O *stress* mecânico é um dos fatores conhecidos que induz diferenciação das células troncomesenquimais derivadas do tecido adiposo. Pela injeção de ácido hialurônico, as células troncomesenquimais derivadas do tecido adiposo irão encontrar um microambiente otimizado para expansão e diferenciação em tecido conectivo e células endoteliais, via regenerativa que resulta em menor volume de preenchedor necessário para o rejuvenescimento facial.^{15,16,17}

Sabe-se, ainda, que os adipócitos subcutâneos controlam a atividade de fibroblastos dérmicos pela secreção de citocinas. Os fibroblastos dérmicos humanos expressam genes que codificam receptores para adiponectina e leptina, citocinas que aumentam a produção de ácido hialurônico nos fibroblastos.^{17,18} Dessa forma, o ácido hialurônico em subcutâneo também irá tratar a derme adjacente, melhorando a flacidez e qualidade da pele.

Por meio dessa nova técnica de rejuvenescimento facial com ácido hialurônico, buscamos não apenas preencher áreas de déficit de volume, mas principalmente estimular a regeneração tecidual pela interação do ácido hialurônico com o subcutâneo superficial. Procuramos, assim, otimizar resultados com menor quantidade de ácido hialurônico necessária para remodelação facial.

O presente estudo demonstrou alto índice de satisfação dos pacientes tratados, mínimos efeitos colaterais e avaliação positiva dos médicos avaliadores. Mais estudos são necessários a fim de investigarem-se os exatos mecanismos de interação entre ácido hialurônico e subcutâneo por meio desta técnica de rejuvenescimento facial. Além disso, o uso de cânula para injeção do ácido hialurônico e a técnica de retroinjeção em delta nos traz segurança quanto à possibilidade de acometimento vascular.

CONCLUSÃO

A técnica de rejuvenescimento facial delta V *lifting* mostrou-se eficaz em trazer resultados estéticos satisfatórios com quantidade mínima de ácido hialurônico. Acredita-se que a interação entre ácido hialurônico e tecido adiposo esteja envolvida na otimização dos resultados. ●

REFERÊNCIAS

1. Salti G, Rauso R. Facial Rejuvenation with Fillers: The Dual Plane Technique. *J Cutan Aesthet Surg*. 2015; 8(3):127-33.
2. Klein AW, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2000;26(12):1096-1105.
3. Thomas MK, Dsilva JA, Borole AJ, Naik SM, Sarkar SG. Anatomic and mechanical considerations in restoring volume of the face with use of hyaluronic acid fillers with a novel layered technique. *Indian J Plast Surg*. 2014; 47(1):43-9.
4. Pessa JE, Zadoo VP, Yuan C, Ayedelotte JD, Cuellar FJ, Cochran CS, et al. Concertina effect and facial aging: nonlinear aspects of youthfulness and skeletal remodeling, and why, perhaps, infants have jowls. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 103(2):635-44.
5. John HE, Price RD. Perspectives in the selection of hyaluronic acid fillers for facial wrinkles and aging skin. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:225-30.
6. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histologic study. *Dermatol Surg*. 1998; 24(12):1317-25
7. Mashiko T, Kinoshita K, Kanayama K, Feng J, Yoshimura K. Perpendicular Strut Injection of Hyaluronic Acid Filler for Deep Wrinkles. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015; 3(11):e567.
8. Hexsel D, Dini TDF, Souza JS, Siega C. Rejuvenation of aging hands with a hyaluronic acid soft tissue filler range: efficacy, safety and patient satisfaction during six months. *Surg Cosmet Dermatol* 2017; 9(4):297-303.
9. Almeida ART, Sampaio GAA. Hyaluronic acid in the rejuvenation of the upper third of the face: review and update - Part 1. *Surg Cosmet Dermatol* 2016; 8(2):148-53.
10. Wollina UW, Goldman A. Hyaluronic Acid Dermal Fillers: Safety and Efficacy for the Treatment of Wrinkles, Aging Skin, Body Sculpturing and Medical Conditions. *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*. 2011; 2011(3):107-21.
11. Arlette JP, Trotter MJ. Anatomic location of hyaluronic acid filler material injected into nasolabial fold: a histologic study. *Dermatol Surg*. 2008; 34 (Suppl 1):S56-62.
12. Greco TM, Elenitsas R. Localization and histological characterization of injected hyaluronic acid in excised nasolabial fold tissue. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(4):399-404.
13. Wortsman X, Wortsman J, Orlandi C, Cardenas G, Sazunic I, Jemec GB. Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(3):292-301.
14. Pontius AT, Chaiet SR, Williams EF 3rd. Midface injectable fillers: have they replaced midface surgery? *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2013; 21(2):229-39.
15. Bayati V, Sadeghi Y, Shokrgozar MA, Haghighipour N, Azadmanesh K, Amanzadeh A, et al. The evaluation of cyclic uniaxial strain on myogenic differentiation of adipose-derived stem cells. *Tissue Cell*. 2011; 43(6):359-66.
16. Alkhouli N, Mansfield J, Green E, Bell J, Knight B, Liversedge N, Tham JC, et al. The mechanical properties of human adipose tissues and their relationships to the structure and composition of the extracellular matrix. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013; 305(12):E1427-35.
17. Wollina U. Midfacial rejuvenation by hyaluronic acid fillers and subcutaneous adipose tissue—a new concept. *Med Hypotheses*. 2015; 84(4):327-30.
18. Ezure T, Amano S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. *Biofactors*. 2007; 31(3-4):229-36.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

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

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.

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

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

Ana Luiza Valle Esteves |  ORCID 0000-0001-9535-1601

Revisão crítica da literatura.

Artigo Original

Autores:

Giovana Larissa Prado Leite Agostinho¹
Renan Tironi Giglio de Oliveira¹
Ana Paula da Silva Urzedo²
Marisa Gonzaga da Cunha²
Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho³

¹ Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

² Ambulatório de Cosmiatria, Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

³ Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina do ABC – Santo André (SP), Brasil.

Correspondência:

Giovana Larissa Prado Leite Agostinho
Rua Kugler, 64 - Apto 21
09190-380 Santo André (SP), Brasil
E-mail: giovanaagostinho@hotmail.com

Data de recebimento: 30/04/2019

Data de aprovação: 14/07/2019

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC - Santo André (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: O ativo Md: complex melanoceuticals® foi doado pela empresa Importderm Ltda. (Rio de Janeiro, Brasil) e A empresa LMG Ltda. (Minas Gerais, Brasil) forneceu sem custo a plataforma Solon® e as ponteiros descartáveis.

Conflito de interesse: As empresas Importderm LTDA. e LMG LTDA. forneceram insumos para a pesquisa, porém, a metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizados pelos investigadores sem quaisquer interferências das empresas no estudo.



Avaliação comparativa do tratamento de melasma com microagulhamento associado ou não ao drug delivery

Comparative assessment of microneedling with or without drug delivery in melasma treatment

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131395>

RESUMO

Introdução: O melasma é patologia adquirida, secundária à hipermelanose, com caráter recidivante e, muitas vezes, refratária à terapêutica, apesar das diversas opções para tratamento. O microagulhamento é principalmente indicado para os casos recalcitrantes, visto que é um método invasivo com mecanismo de ação ainda não totalmente esclarecido para essa indicação.

Objetivo: Comparar a resposta do tratamento do melasma entre um grupo que recebeu somente microagulhamento e outro no qual foi feita associação entre microagulhamento e drug delivery.

Métodos: Participaram do estudo 20 pacientes: sete receberam apenas microagulhamento e 13, microagulhamento seguido de drug delivery de sérum clareador em três sessões, com intervalos mensais. Os resultados entre os grupos foram comparados em relação a: melhora do Melasma Area and Severity Index (MASI), da textura e da diminuição do diâmetro dos poros da pele; presença de eritema, crostas e descamação; melhora da extensão e tonalidade do melasma.

Resultados: O grupo no qual foi feito microagulhamento com drug delivery apresentou resultado mais favorável na melhora da textura, diminuição do diâmetro dos poros da pele e melhora da extensão e tonalidade do melasma. A melhora do MASI ocorreu em ambos os grupos, em porcentagens semelhantes.

Conclusões: De acordo com o presente estudo, ambas as terapêuticas são promissoras para tratamento do melasma.

Palavras-chave: Estudo comparativo; Condutas terapêuticas; Resultado do tratamento; Avaliação de resultado de intervenções terapêuticas

ABSTRACT

Introduction: Melasma is an acquired pathology secondary to hypermelanosis, recurrent, and often refractory to therapy, despite several treatment options. Microneedling is mainly indicated for refractory cases since it is an invasive method with the mechanism of action not yet fully understood for this indication.

Objective: To compare the response to melasma treatment between a group that received only microneedling and another treated with microneedling combined with drug delivery.

Methods: Twenty patients participated in the study: seven received only microneedling and 13 received microneedling followed by drug delivery of lightening serum in three sessions, with monthly intervals. The results between the groups were compared regarding improvement of the Melasma Area and Severity Index (MASI), texture and reduction of skin pore diameter; presence of erythema, crusting and peeling; improvement of melasma extension and tone.

Results: The group that received microneedling combined with drug delivery had the most favorable results in improving texture, decreasing skin pore diameter, and improving melasma extension and tone. MASI improvement occurred in both groups, in similar percentages.

Conclusions: According to the present study, both therapies are promising for melasma treatment.

Keywords: Comparative study; Therapeutic approaches; Treatment outcome; Evaluation of results of therapeutic interventions

INTRODUÇÃO

O melasma é uma patologia crônica adquirida, secundária à hipermelanose. É caracterizada por máculas acastanhadas, com bordas irregulares e limites precisos em áreas fotoexpostas da pele, tais como as regiões malar e frontal. Afeta ambos os sexos, com predomínio em mulheres na idade fértil. Acomete todas as raças, mais frequentemente orientais e hispânicos, e apresenta maior prevalência em fototipos intermediários.¹ Estudos comprovam que sua fisiopatologia tem envolvimento com exposição solar, alteração genética, distúrbios hormonais e vasculares, gestação, uso de medicações orais e cosméticos tópicos. No entanto, sabe-se que ainda há necessidade de novas pesquisas para elucidar sua etiopatogenia por completo.¹ A radiação ultravioleta é o principal fator na gênese e manutenção do melasma. Ela causa peroxidação dos lipídios da membrana basal celular, acarretando a liberação de radicais livres, com consequente estimulação dos melanócitos.² Pode ser tratado apenas clinicamente e/ou com associação de procedimentos cosméticos. Devido à sua característica recidivante e refratária, muitas vezes a associação é necessária para obtenção de resposta satisfatória. Os medicamentos tópicos frequentemente utilizados são os clareadores à base de hidroquinona, como a fórmula tríplice composta pela associação dessa substância a tretinoína e corticosteroide. É a opção terapêutica consagrada, geralmente indicada logo no início do tratamento, associada à fotoproteção intensiva. Outras substâncias clareadoras também possuem eficácia, como os ácidos azelaico, retinoico, ascórbico, tranexâmico e kójico, corticosteroides, resorcinol, arbutin e belides, os quais atuam direta e indiretamente nas etapas da melanogênese. Em relação às opções de procedimentos, podem ser citados: *peelings* químicos e físicos e aplicações de *lasers* (QSwitched, Nd:Yag 1064, CO₂, Erbium Yag 2940), luz intensa pulsada e microagulhamento.³ O microagulhamento consiste em perfurações múltiplas da epiderme e derme com auxílio de dispositivos dotados de microagulhas. Seu uso é estabelecido para tratamento da flacidez cutânea, pois estimula a neocolagênese ao ativar os fibroblastos. No entanto, recentemente tem sido atribuída a esta técnica também uma ação clareadora. É geralmente indicada em casos recalcitrantes do melasma, embora o seu mecanismo de ação nesta patologia ainda não esteja totalmente esclarecido. Entretanto, estudos mostram que sua utilização isolada ou em associação com *drug delivery* de substâncias clareadoras têm apresentado resultados satisfatórios.⁴ Como o microagulhamento foi introduzido recentemente na prática médica, há escassez de trabalhos científicos sobre o tema, principalmente no âmbito de avaliar sua eficácia como método clareador. Desta forma, o objetivo desse estudo foi comparar a resposta do tratamento do melasma entre o grupo que recebeu microagulhamento isolado com o grupo no qual foi feito o mesmo procedimento associado ao *drug delivery* com sérum composto principalmente de substâncias clareadoras.

MÉTODO

Foi realizado ensaio clínico randomizado com pacientes do Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de

Medicina do ABC, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição (CAAE: 93551518.7.0000.0082). Para seleção inicial dos participantes, os seguintes critérios de inclusão foram considerados: quadro clínico característico de melasma facial; homens e mulheres acima dos 18 anos; estar sem os seguintes tratamentos específicos para melasma por, no mínimo, seis meses: uso tópico de clareadores à base de hidroquinona e seus derivados, realização de procedimentos como *peeling* químico, *lasers* (QSwitched, Nd:Yag 1064, CO₂, Erbium Yag 2940) e luz intensa pulsada. Os critérios de exclusão adotados foram: gravidez em curso; hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula clareadora aplicada; presença de cicatrizes na face ou de dermatoses faciais em atividade no momento em que foram feitas as sessões de microagulhamento. Os pacientes assinaram um termo de consentimento, no qual constaram detalhadamente os riscos e as consequências dos procedimentos, como: dor, infecção cutânea, formação de bolhas, eritema facial e piora paradoxal da pigmentação. Também assinaram um documento que contemplava a autorização para realização de registros fotográficos ao longo do estudo. Dividiram-se os participantes, ao acaso, nos grupos A e B. O grupo denominado A recebeu microagulhamento em toda a face com o dispositivo de microagulhas, banhadas a ouro, de tamanho de 7x7mm, da plataforma *Solon®* (LMG - Laser Medical Group Ltda; Guaxupé, MG - Brasil), com a seguinte programação: radiofrequência zero W, duração de pulso: 80ms, profundidade da agulha: 1,5mm. As pontes foram descartadas a cada sessão. Foram realizadas três sessões, com intervalo de 30 dias entre elas. Uma hora antes de cada procedimento, aplicou-se anestésico tópico (lidocaína 7% associada à tetracaína 7% em creme não iônico) em toda a face. No grupo B, foi realizado microagulhamento idêntico ao do grupo A, tanto em relação ao dispositivo usado e sua programação quanto ao número de sessões feitas, intervalo entre elas e tempo de uso do anestésico tópico antes do procedimento. Entretanto, nos participantes do grupo B, foi associado o método *drug delivery* em toda a face, imediatamente após o microagulhamento, que consistiu na aplicação tópica de 0,8ml de produto clareador industrializado *Md: complex melanocuticals®*, que associa ácido kójico, ácido tranexâmico, azeloglicina, arbutina, ácido glicólico, ácido ascórbico, ácido cítrico e glutatona em concentrações não divulgadas (*Md: ceuticals*, importado pela *Importderm* Ltda; Rio de Janeiro, RJ - Brasil). Os pacientes receberam a orientação de aplicar diariamente um protetor solar de alta potência (FPS 60) com cor, com início 24h após o procedimento, e de evitar a exposição solar ao longo do período de todo o tratamento. Os resultados foram obtidos pela análise conjunta dos dados do questionário de autoavaliação (Quadro 1) formulado pelos organizadores do projeto e aplicado aos pacientes após três meses da última sessão do procedimento. Além dessas avaliações, calculou-se o *Melasma Area and Severity Index* (MASI) para cada paciente, antes dos procedimentos e três meses após a finalização do tratamento. Esse

escore foi feito por três examinadores dermatologistas utilizando-se as análises fotográficas dos pacientes. Todos os registros fotográficos foram padronizados, feitos por técnico capacitado com máquina profissional e sob luz convencional. As informações coletadas a partir de todos os questionários foram comparadas entre os grupos A e B. Para análise estatística, utilizou-se Teste Qui-quadrado, programa *Stata* 11.0, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Dos 55 pacientes selecionados, 35 perderam seguimento. Portanto, o número total de participantes que completou o estudo foi de 20. O grupo A (microagulhamento apenas) foi composto por sete pacientes e o grupo B (microagulhamento com *drug delivery*), por 13. As análises comparativas estão descritas na Tabela 1. Dentre os participantes do grupo A, apenas um citou formação de crosta, nenhum referiu descamação ou aparecimento de cicatriz e houve menor número de casos de eritema após o procedimento em relação ao outro grupo. Já o grupo B apresentou maior número de relatos de melhora da extensão e tonalidade do melasma, da diminuição do diâmetro dos poros - canais abertos durante o microagulhamento- e melhora da textura da pele, além de nenhuma citação de formação de crosta. Apenas um paciente referiu aparecimento de cicatriz na face com o tratamento. Quanto à avaliação comparativa do MASI, houve redução da pontuação para ambos os grupos numa porcentagem semelhante entre eles, com discreta vantagem para o que recebeu apenas microagulhamento. As análises não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos.

QUADRO 1: Questionário aplicado aos pacientes		
1. Avaliação do procedimento nas primeiras 24h	Presente	Ausente
2. Avaliação até 4 semanas após procedimento	Presente	Ausente
3. Avaliação tardia (após 3 meses) do tratamento em relação à pigmentação do melasma	Sim	Não
4. Avaliação tardia (após 3 meses) do tratamento em relação à melhora da qualidade da pele	Sim	Não

DISCUSSÃO

O melasma é afecção crônica, muitas vezes resistente ao tratamento e frequentemente estigmatizante. Apesar das várias opções terapêuticas, ainda é um desafio obter controle total da patologia e mantê-la por longos períodos em remissão. Em relação às modalidades tópicas para tratamento, existem diversas substâncias clareadoras, conforme demonstrado no Quadro 2. Sabe-se que o uso combinado dessas substâncias aumenta a chance de sucesso do tratamento.^{3,5} Há também diferentes procedimentos cosmiátricos que podem auxiliar na terapêutica, a exemplo de *peelings*, dermoabrasão, *lasers*, luz intensa pulsada e mesoterapia. O microagulhamento foi relatado como técnica promissora para melasma recalcitrante, mas seu mecanismo de ação como clareador ainda não está totalmente elucidado.^{6,7} Frabbocini *et al* fizeram estudo com 20 pacientes portadores de melasma, no qual todos receberam microagulhamento em uma hemiface, seguido de *drug delivery* com sérum clareador (rucinol com *Sophora-alpha*), e na outra hemiface, apenas aplicação desse mesmo sérum. Foram feitas duas sessões, com intervalos mensais entre elas. Nas hemifaces em que foi realizado microagulhamento

TABELA 1: Resultado das análises comparativas entre os grupos A e B

Variáveis	Grupo A (n; %)	Grupo B (n; %)	Valor -p
Presença de eritema	4; 57,14	11; 84,62	0,176
Presença de crosta	1; 14,29	0	0,162
Presença de descamação	0	2; 15,38	0,274
Aparecimento de cicatriz	0	1; 7,69	0,452
Melhora da textura	4; 54,14	9; 69,23	0,589
Melhora da diminuição do diâmetro dos poros	4; 57,14	9; 69,23	0,589
Melhora da extensão	4; 57,14	8; 61,54	0,746
Melhora da tonalidade	4; 57,14	9; 69,23	0,778
Redução MASI	6; 85,71	11; 84,62	0,948

QUADRO 2: Mecanismo de ação dos clareadores tópicos (adaptado de Steiner D, *et al* 2009)³

Mecanismo de ação	Substância
Inibição da tirosinase	Hidroquinona/Belides/Ác. Azelaico/Ác. Kójico/Ác. Retinoico/Resorcinol/Arbutin
Supressão não seletiva da melanogênese	Corticoides
Inibição das espécies reativas de oxigênio	Ácido azelaico/ Belides
Quelante de cobre da melanogênese	Ácido ascórbico
Bloqueio da transferência dos melanossomas	Ácido retinoico/Belides
Anti-inflamatório e antiangiogênico	Ácido tranexâmico/Belides
Remoção dos queratinócitos com melanina	Peelings químicos

seguido de *drug delivery*, houve redução média do MASI de 19,1 para 9,2, enquanto a redução média do MASI das hemifaces que receberam apenas o sérum clareador tópico foi de 20,4 para 13,3. Budamaklunda *et al*⁶ realizaram estudo comparativo com pacientes diagnosticadas com melasma facial, divididas em dois grupos com 30 participantes em cada um. Um grupo recebeu tratamento com mesoterapia de ácido tranexâmico e o outro, microagulhamento com *drug delivery* de ácido tranexâmico. Foram feitas três sessões mensais. No grupo da mesoterapia, houve melhora de 35,72% no MASI comparado com melhora de 44,41% no grupo de microagulhamento associado ao *drug delivery*. Lima⁸ fez um estudo com 22 pacientes que apresentavam melasma recalcitrante, sendo que todos receberam uma sessão de microagulhamento e foram orientados a usar a fórmula Kligman (ácido retinoico 0,05% + hidroquinona 4% + fluocinolona acetona 1%) todas as noites, por um mês, associada ao FPS 60 com cor durante o dia. O autor relatou melhora do MASI em todos os pacientes e *follow-up* de 24 meses sem piora do melasma em metade do grupo. Saraiva *et al*⁹ selecionaram 17 mulheres para tratamento do melasma com microagulhamento robótico associado ao *drug delivery* de ácido tranexâmico. Foram quatro sessões quinzenais. Em relação ao MASI, houve redução média de 21,33% para 11,19%. No presente estudo, a redução do MASI ocorreu numa porcentagem alta e praticamente semelhante entre os dois grupos. Houve maior benefício da associação com *drug delivery* em relação a: ausência de formação de crostas, melhora da textura e diminuição do diâmetro dos poros da pele, extensão e tonalidade do melasma. Em contrapartida, houve maior número de casos

de descamação e eritema após o procedimento, provavelmente devido à presença dos ácidos da fórmula do sérum clareador. Embora os resultados desse trabalho sejam promissores, o mesmo possui algumas limitações, como a desistência de parte dos pacientes ao longo do estudo por motivos não esclarecidos e pelo fato de ter sido realizado no verão em um país tropical (maior índice de radiação ultravioleta). Deve-se também questionar a concentração dos compostos presentes no produto do *drug delivery*, a qual não é divulgada pelo fabricante. No entanto, os achados desse estudo são semelhantes aos das literaturas citadas, mostrando que o microagulhamento, associado ou não ao *drug delivery*, promove clareamento do melasma. Há necessidade de melhor elucidação da fisiopatologia dessa doença e de estudos prospectivos randomizados que avaliem comparativamente a eficácia das terapêuticas convencionais em relação às atualmente promissoras.

CONCLUSÃO

Não houve diferença estatística na melhora do MASI entre o grupo que recebeu tratamento do melasma com microagulhamento isolado em relação ao grupo que realizou o mesmo procedimento associado ao *drug delivery*. Portanto, de acordo com o presente estudo, ambas as terapêuticas são promissoras para o tratamento dessa patologia.●

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Daphine Tironi Giglio de Oliveira pelo apoio e incentivo à realização desse estudo.

REFERÊNCIAS

1. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Physiopathology of melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(6):623-35.
2. Handel AC. Fatores de risco para melasma em mulheres: um estudo caso-controlado (Dissertação). Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2013.
3. Steiner D, Feola C, Bialesk N, Silva FAM. Treatment of Melasma: systematic review. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009; 1(2):87-94.
4. Kalil C, Campos V, Reinehr CPH, Chaves CRP. Microneedling: a case series associated with drug delivery. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017; 9(1): 96-9.
5. Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N, Pastore F, Annunziata MC, Mauriello MC, et al. Skin needling to enhance depigmenting serum penetration in the treatment of melasma. *Plast Surg Int*. 2011; 2011:158241.
6. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugams S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013; 6(3): 139-43.
7. Lima EVA, Lima MMDA, Paixão MP, Miot HA. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. *BMC Dermatol*. 2017. 17 (1):14.
8. Lima EA. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol*. 2015; 90(6):919-21.
9. Saraiva LPPG, Nascimento MB, Filippo AA, Gusmão PR. Treatment of facial melasma with robotic microneedling associated to drug delivery of tranexamic acid. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018; 10(4):333-9.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Giovana Larissa Prado Leite Agostinho |  ORCID 0000-0002-9973-4930

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Renan Tironi Giglio de Oliveira |  ORCID 0000-001-5013-7660


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

Ana Paula da Silva Urzedo |  ORCID 0000-0002-7322-3278

Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Marisa Gonzaga da Cunha |  ORCID 0000-0002-4186-0643

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

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

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

Toxina botulínica e Fenômeno de Raynaud: terapia útil mas pouco lembrada para casos severos

Botulinum toxin for Raynaud's phenomenon: an usefull but seldom reminded therapy for severe cases

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131456>

RESUMO

Introdução: O fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta fisiológica exagerada dos vasos das extremidades, principalmente ao frio e ao estresse. Pacientes refratários ao tratamento clínico ou intolerantes aos seus efeitos colaterais podem ser tratados com injeção local de toxina botulínica.

Objetivo: Descrever a experiência do uso da toxina botulínica em casos severos de FR.

Métodos: Estudo observacional, descritivo, retrospectivo e unicentrico de série de casos de FR graves tratados com toxina botulínica-A, no período de 2011 a 2015. Parâmetros de dor, dormência, cor e rigidez foram pontuados por escala visual analógica e comparados antes e depois do tratamento.

Resultados: Melhora total da dor em 71,4% dos casos e parcial em 28,6%. A dormência desapareceu em 57,1% dos casos e melhorou em 42,9%. Houve regressão total da rigidez em 57,1% dos casos e melhora parcial em 28,6%. A cor foi completamente revertida em 57,1% dos pacientes. Houve cicatrização das ulcerações no único caso em que estavam presentes. Houve redução dos ataques isquêmicos em 85,7% dos casos. Não ocorreram complicações.

Conclusões: Este estudo sugere que o uso da toxina botulínica A em pacientes com fenômeno de Raynaud grave é opção terapêutica promissora.

Palavras-Chave: Doença de Raynaud; Toxinas botulínicas; Toxinas botulínicas tipo A

ABSTRACT

Introduction: Raynaud's phenomenon (RP) is an exaggerated physiological response of the extremity vessels, mainly to cold and stress. Patients refractory to clinical treatment or intolerant to its adverse events may be treated with local injection of botulinum toxin (BTX).

Objective: To describe the experience of botulinum toxin use in severe cases of RP.

Methods: Observational, descriptive, retrospective, and unicenter study of case series of severe RP treated with BTX-A, from 2011 to 2015. Parameters of pain, numbness, color, and stiffness were scored by visual analogical scale (VAS) and tabulated and compared before and after the treatment.

Results: Total pain improvement in 71.4% of cases and partial improvement in 28.6%. Numbness disappeared in 57.1% of cases and improvement in 42.9%. There was a total regression of stiffness in 57.1% of cases and partial improvement in 28.6%. The color was completely reversed in 57.1% of the patients. There was ulceration healing in the only case in which they were present. Ischemic attacks were reduced in 85.7% of cases. No complications occurred.

Conclusions: This study suggests that the use of BTX-A in patients with severe RP is a promising therapeutic option.

Keywords: Raynaud disease; Botulinum toxins; Botulinum toxins, type A

Artigo Original

Autores:

Elisa Raquel Martins da Costa Marques¹

Ada Regina Trindade de Almeida²

Vanessa Rocha de Moura Moreira¹

Maria Victoria Suarez Restrepo³

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

² Setor de Cosmiatria, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

³ Unidade de Pesquisa Clínica em Dermatologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Vanessa Rocha de Moura Moreira
Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo
R. Castro Alves, 60
Aclimação
04002-010 São Paulo (SP), Brasil.
E-mail: vanessarmoreira@yahoo.com.br

Data de recebimento: 10/08/2019

Data de aprovação: 01/09/2019

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

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



INTRODUÇÃO

O fenômeno de Raynaud (FR) é uma resposta fisiológica exagerada dos vasos das extremidades, principalmente ao frio e ao estresse emocional.¹ Tradicionalmente, caracteriza-se por três fases: palidez (vasoconstrição), cianose (decorrente da desoxigenação sanguínea) e vermelhidão (hiperemia relativa).²

A maioria dos casos de FR são classificados como primários ou idiopáticos e não estão associados a outras afecções. Menos frequentemente, o FR é classificado como secundário, estando associado a doenças como as do tecido conjuntivo, principalmente a esclerodermia sistêmica (ES).^{3,4}

A patogênese do FR primário está relacionada ao estímulo exacerbado dos receptores alfa-adrenérgicos presentes na musculatura lisa vascular, causando sua vasoconstrição. O FR primário pode ser controlado com medidas preventivas, afastando o paciente de fatores desencadeantes, tais como exposição ao frio, estresse, cafeína, medicações vasoconstritoras e tabagismo.^{1,4} Por sua vez, no FR secundário, a presença de vasculopatias estruturais características das doenças associadas potencializa a redução do calibre dos vasos e torna tais pacientes mais propensos a desenvolver dor, dormência e complicações isquêmicas, como limitação funcional, úlceras digitais e amputações parciais dos dedos, promovendo forte impacto na qualidade de vida.⁴

Na presença dos sinais e sintomas do FR, a despeito da adoção de medidas preventivas, opta-se pelo tratamento farmacológico, que é necessário para regulação da vasodilatação/vasoconstrição. Várias classes medicamentosas estão disponíveis, dentre elas: antiplaquetários, cilostazol, sarpogrelate, prostanoides orais e intravenosos, inibidores da 5-fosfodiesterase, antagonistas do receptor da endotelina e bosentana. No entanto, os bloqueadores dos canais de cálcio mantêm-se como terapia de escolha no tratamento desta condição.⁵ Quando os pacientes são refratários ao tratamento clínico ou quando não conseguem tolerar os efeitos colaterais, existem poucas terapias alternativas, incluindo o tratamento cirúrgico (simpatectomia periarterial) e, mais recentemente, o uso da injeção local de toxina botulínica (BTX).⁶

A toxina botulínica é um polipeptídeo composto por uma cadeia leve (50kDa) e uma cadeia pesada (100kDa) unidas por ligação dissulfeto. É produzida pela bactéria gram-negativa *Clostridium botulinum* e foi descoberta em 1897 por Emile van Ermengen, na Bélgica. A primeira elucidação do mecanismo de ação como inibidor da liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares foi descrita em 1949 por Arnold Burgen.⁷

Dos sete tipos de BTX existentes (A-G), dois (BTX-A e BTX-B) são utilizados com sucesso tanto na terapêutica dermatológica quanto na cosmética e, nos últimos anos, têm sido citados como opção terapêutica para casos de FR sintomáticos e refratários ao tratamento clínico. Isso porque atuam nos vários ramos da patogênese da doença, inibindo a vasoconstrição simpática adrenérgica ou colinérgica e agindo sobre vários neurotransmissores relacionados à dor, como norepinefrina, substância P, glutamato e proteínas relacionadas ao gene da calcitonina.^{2,8-11}

Tal uso foi reportado, pela primeira vez, em 2004, por Sycha *et al*, em dois pacientes com fenômeno de Raynaud severo e

intratável. Estes pacientes demonstraram melhora do quadro de rigidez e dormência bem como aumento na perfusão digital.¹²

Em 2007, Vanbeek *et al*. descreveram uma série de 11 pacientes com fenômeno de Raynaud secundário a doenças do tecido conjuntivo. Nesse trabalho, as injeções foram realizadas apenas nos dedos acometidos, com recorrência precoce nos dedos não injetados, o que justificou mudança no protocolo de tratamento para aplicação em todos os dedos. Todos os pacientes receberam dose total de 100U/mão e demonstraram alívio da dor em até dois dias (queda do escore de dor de nove-10 para zero-dois). Nove de 11 pacientes obtiveram cura das ulcerações e dois foram submetidos a enxertos com sucesso.³

Em seguida, Fregene *et al* procuraram uniformizar a técnica de injeção em uma série de 26 pacientes. No entanto, a avaliação estatística não definiu um local de injeção específico com resultados superiores.¹

A maioria das publicações de toxina botulínica no FR mostra as experiências de países da América do Norte (USA e Canadá), Europa (França, Áustria e Inglaterra), Ásia (Japão e China) e América do Sul (representada apenas pela Colômbia). No entanto, até o momento, pesquisas nacionais sobre o assunto não foram encontradas.

OBJETIVO

Descrever a experiência do uso da toxina botulínica tipo A em pacientes portadores de fenômeno de Raynaud severo.

MÉTODOS

Estudo observacional, descritivo, retrospectivo e unicêntrico de série de casos, conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinki, o documento das Américas, obedecendo às diretrizes das Boas Práticas Clínicas (GCP) e leis locais do Brasil onde foi desenvolvido. Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da instituição sob o número 3.510.407.

Foram selecionados pacientes, maiores de 18 anos, atendidos no Ambulatório de Colagenoses da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo (HSPM), no período de junho de 2011 a julho de 2015, com os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico prévio de FR clinicamente evidente e refratário ao tratamento clínico; aplicação da toxina botulínica para tratamento de FR no período citado; acompanhamento por, no mínimo, quatro meses pós-aplicação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram avaliados dados dos pacientes como sexo, idade, doença associada e seus respectivos tratamentos, tipo de toxina, dose e modo de aplicação bem como a mão tratada. Informações sobre dor, dormência, cor e rigidez foram pontuadas e avaliadas por meio da escala visual analógica (EVA) aplicada antes e após o tratamento. Os números de crises, regressão das ulcerações, tempo de seguimento e efeitos colaterais da BTX também foram registrados. Todas as informações foram coletadas dos prontuários do HSPM e transcritas numa tabela de coletas de dados confeccionadas pelos pesquisadores.

RESULTADOS

Foram encontrados sete pacientes do sexo feminino (100%), com idade média de 45 anos, variando de 31 a 56 anos. Todos haviam sido tratados com injeções de BTX-A nas faces laterais e mediais das bases de todos os quirodáctilos, conforme demonstrado na figura 1.

As doses aplicadas foram de 10UI/dedo em um caso (14,3%) e 5UI/ dedo em seis casos (85,7%). Todos os sete pacientes possuíam FR secundário a colagenoses (100%), sendo um caso de dermatomiosite (14,3%), um de lúpus eritematoso sistêmico (14,3%), dois de esclerodermia sistêmica (28,55%), dois de doença mista do tecido conectivo (28,55%) e um de síndrome de Sjögren (14,3%). Os dados demográficos estão apresentados na tabela 1.

O seguimento médio foi de 11,4 meses, variando entre 4 e 18 meses. Houve melhora de 100% da dor em cinco dos sete casos (71,4%). Nos dois restantes (28,6%), essa melhora foi superior a 70%. Quanto à dormência, esta desapareceu após tratamento em quatro de sete casos (57,1%), e melhorou 70% ou mais em três casos (42,9%). Com relação à rigidez dos dedos, houve regressão total em quatro de sete pacientes (57,1%), melhora parcial maior que 50% em dois casos (28,6%) e não se alterou em uma paciente (14,3%). A cor, que estava relacionada à perfusão, foi completamente revertida de roxo para normal em quatro de sete casos (57,1%) e em três (42,9%) não houve mudança.

No único caso em que as ulcerações estavam presentes, houve cicatrização completa dentro de 90 dias pós-toxina. Com relação à frequência dos ataques isquêmicos, em seis mulheres (85,7%) a redução variou de 50 a 100% e em apenas um caso (14,3%) não se alterou. Não foram descritas complicações precoces ou tardias após procedimento em nenhum dos sete pacientes.

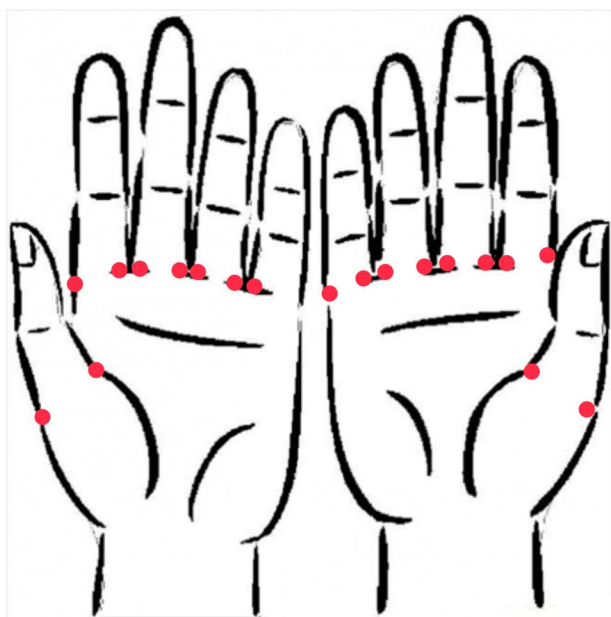


FIGURA 1: Pontos de aplicação da BTX-A

DISCUSSÃO

Desde a primeira descrição em 2004 por Sycha et al, vários autores vêm descrevendo resultados promissores no uso da toxina botulínica para casos refratários de FR.^{1,3,5,8,11}

Em nosso estudo, utilizamos a BTX-A para tratamento do FR em 100% dos pacientes, seguindo a tendência da literatura, por suas indicações já validadas. O sorotipo B foi utilizado em apenas um único estudo.^{2,13} Segundo Kranz et al, em 2010, não haveria diferença na eficácia entre esses sorotipos, e somente a farmacocinética deles seria diferente. A BTX-A teria a vantagem de ter uma duração de ação mais longa (> 1 ano), diminuindo a frequência de injeções.¹⁴

A toxina botulínica é descrita em vários estudos que, em sua maioria, utilizam populações de pacientes heterogêneas, incluindo pacientes com FR primário (que, por definição, não se associa a uma doença subjacente do tecido conjuntivo) ou com FR secundário a outras doenças do tecido conjuntivo.^{1,3,4,7,8,12,15-17} Apenas cinco estudos focam especificamente no FR secundário à esclerodermia^{2,13,18-20}, limitando a interpretação das evidências para essa população de pacientes.¹⁹

Em nosso estudo, utilizamos um grupo heterogêneo de pacientes com FR secundário a cinco tipos diferentes de colagenoses. Apenas um desses pacientes, que possuía esclerose mais severa, respondeu menos ao tratamento, à semelhança de uma única série de casos que sugere que indivíduos com esclerodermia possam ser menos responsivos a injeções de BTX-A em comparação a outros pacientes com FR.⁸ Talvez isso se deva ao fato de, na esclerodermia, haver associação do vasoespasmão ao componente mecânico esclerótico da parede arterial que, teoricamente, poderia tornar este grupo mais propenso a sintomas graves, isquemias frequentes e complicações bem como reduzir sua resposta à toxina.^{4,21,22}

Todos os demais pacientes do nosso trabalho, incluindo o caso menos severo de esclerodermia, obtiveram boa resposta à BTX, sugerindo que este tratamento também é eficaz no FR secundário à esclerodermia^{2,14,18-22} e às demais colagenoses.^{1,3,4,12,17,18,23}

Quanto à aplicação da toxina, não existe consenso sobre diluições, locais de injeção e doses, que variam de acordo com os autores.^{1-3,5} As doses utilizadas no nosso estudo seguem a tendência da literatura de 50 a 100U de BTX-A por mão descritas por Van Beek e Neumeister.^{3,8}

Fregene et al tentaram padronizar os locais de injeção, separando os pacientes em três categorias de aplicação, baseadas nos seus sintomas: feixes neurovasculares interdigitais; arco palmar superficial distal; e mão proximal, adjacente às artérias radial e ulnar no punho. No entanto, a avaliação estatística foi incapaz de encontrar um padrão de injeção melhor.^{1,5}

Assim, como as injeções digitais distais podem ser igualmente eficazes, existe atualmente a tendência de evitar a aplicação da toxina na região palmar, por estar associada a fraqueza muscular, mesmo sem significância estatística. Este efeito adverso, encontrado na literatura, está relacionado à difusão do neuromodulador à musculatura intrínseca da mão.^{1,2,5} No nosso estudo, as injeções limitaram-se às faces laterais e mediais dos dedos. Desta forma, a fraqueza muscular não foi observada em nossos casos.

TABELA 1: Tabela de relato de casos

Caso	Sexo/ Idade (anos)	Doença sistêmica associada	Toxina botulínica utilizada	Dose de BTX aplicada	Forma de aplicação da BTX	Mão trata- da	Dor (0-10 pts)	Dormên- cia (0-10pts)	Nº crises/ semana	Coloração (normal / páli- da / vermelha / roxa)	Rigidez (0-10 pts)	Úlceras (Sim/Não)	Tempo Segui- mento	Compli- cações	Medicações em uso
1	F 51	DM	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	A 8 0 6 0	A 0 0 0	A Diária 0	A Roxa 0	A 4 0	A N N	18 meses	Ausentes	MTX DC AAS Nifedipino Cilostazol
2	F 56	ES	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	7 0 10 0	0 0 0	Diária 2	Roxa 2	4 4	N N	13 meses	Ausentes	Colchicina Diltiazem Sinvastatina
3	F 50	SJ	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	10 0 8 2	3x 2	3x 1x	Roxa 1x	7 0	N N	13 meses	Ausentes	Prednisona MTX AINH
4	F 32	DMTC	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	5 9 10 3	Diária 3	Diária 3x	Roxa 3x	2 0	N N	11 meses	Ausentes	DC MTX Pentoxifilina
5	F 39	DMTC	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	9 2 10 2	Diária 3x	Diária 3x	Roxa 3x	10 3	N N	10 meses	Ausentes	Prednisona MTX Pentoxifilina
6	F 31	LES	BTX-A	5U/Dedo 50u/Mão	Interdigital	Ambas	7 0 8 0	Diária 1x	Diária 1x	Roxa 1x	9 0	N N	11 meses	Ausentes	HCQ AINH
7	F 54	ES	BTX-A	10U/Dedo 100u/Mão	Interdigital	Ambas	7 2 4 0	3x 0	3x 3x	Roxa 3x	9 4	S N	4 meses	Ausentes	Bosentan Omeprazol Pentoxifilina Sildenafil

Escala: 0-sem sintoma; 10-o máximo do sintoma

Abreviações: A - Antes da toxina botulínica; D - Depois da toxina botulínica; S - presença de úlceras; BTX- Toxina botulínica; DM- Dermatomiostose; DMTC - Doença mista do tecido conjuntivo; ES- Esclerodermia sistêmica; F- Feminino; LES- Lúpus eritematoso sistêmico; MTX- Metotrexato; DC- Difusato de cloquina; AAS-Ácido acetilsalicílico; nl: Normal

A escolha da aplicação da toxina na base de todos os dedos (afetados ou não) de ambas as mãos, foi justificada por um estudo prévio ter registrado casos de recorrência precoce nos dedos que não foram tratados quando as injeções restringiram-se apenas aos dígitos afetados.^{3,5}

Com relação ao quadro clínico do FR, as injeções de BTX-A mostraram resultados promissores na melhora da dor, da dormência, da rigidez, do número de crises, das ulcerações e da sensibilidade ao frio.^{1,3,5,8,12}

A redução do sintoma da rigidez pode ser explicada pela diminuição da contração muscular. Ao ser endocitada pelo terminal nervoso pré-sináptico, a toxina liga-se à proteína 25 associada ao sinaptossomo (snap-25 do complexo SNARE), inibindo-a e impedindo a mobilização e a exocitose das vesículas de acetilcolina na membrana nervosa terminal. Sem o estímulo colinérgico, as células musculares não se contraem, contribuindo para o tratamento da rigidez observada nos pacientes.^{2,23,11} Nossos resultados mostraram melhora deste sintoma, com regressão total em 57,1% dos pacientes e parcial em 28,6%, e foram coincidentes com a literatura.^{2,11,12,17,23}

Quanto à diminuição da dor e da dormência, estas também podem ser explicadas pela ação neuromuscular colinérgica, uma vez que as células musculares lisas vasculares também são inibidas, promovendo vasodilatação e reperfusão. No entanto, alguns autores questionam se haveria outros mecanismos envolvidos. Isto porque o efeito da toxina na modulação da dor e da dormência é imediato e não poderia ser explicado somente pela ação anticolinérgica, que necessitaria de um tempo maior para causar paralisia muscular e, conseqüentemente, restauração do fluxo. Assim, postula-se que a BTX-A atue também bloqueando vários neurotransmissores relacionados à despolarização das fibras C, que propagam a dor crônica, como norepinefrina, substância P, glutamato e proteínas relacionadas ao gene da calcitonina.^{2,11,23}

Outro possível mecanismo de ação é a inibição da expressão dos receptores alfa-2 adrenérgicos tanto nas paredes dos nervos periféricos cronicamente irritados por isquemia ou trauma quanto nas paredes dos vasos, suprimindo a vasoconstrição noradrenérgica induzida pelo frio. Além disso, foi relatado que,

in vitro, a toxina reduziria o acúmulo intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas em resposta ao resfriamento, que são responsáveis por reforçar a expressão superficial dos receptores adrenérgicos. Por fim, a BTX-A poderia, ainda, reduzir a dor ao inibir os canais de sódio ectópicos expressos cronicamente nos nervos irritados ou lesados por isquemia crônica em pacientes com FR.²⁰

A melhora da dor e da dormência com o uso de BTX-A foi relatada em duas séries de casos, que descreveram diminuição de ambos os sintomas em todos os pacientes avaliados.^{12,18} Outros 16 estudos demonstraram redução da dor em 75% a 100% dos casos, mas sem avaliação da dormência.^{1-3,6-8,11,13,16,18-21,23-25} No nosso estudo a regressão total da dor ocorreu em 71,4% dos casos e melhora parcial nos 28,6% restantes. Já a dormência desapareceu em 57,1% dos pacientes e diminuiu parcialmente em 42,9%.

A normalização da cor dos dígitos com o uso da BTX-A também é descrita por alguns autores.^{1,11,20,24} A vasodilatação proporcionada pelo neuromodulador leva à restauração do fluxo sanguíneo e à reperfusão dos dedos. Assim, os dígitos reassumem sua coloração rosada. No nosso estudo, 57,1% dos pacientes tiveram modificação completa da cor roxa para rósea, como mostra a figura 2.

Mecanismo de ação semelhante justifica os efeitos benéficos da BTX-A na cicatrização das úlceras digitais secundárias ao FR.⁵ Ao agir impedindo a desregulação entre vasoconstrição e vasodilatação existente no FR, a toxina interrompe o ciclo vicioso de isquemia-reperfusão (I/R). A reperfusão sanguínea levaria à infiltração de células inflamatórias e à produção de citocinas pró-inflamatórias no tecido previamente isquêmico, resultando em danos ao endotélio vascular, edema, estreitamento capilar, apoptose e necrose dos tecidos.^{20,26,27}

Estudo experimental mostrou que a injeção da BTX-A preveniu a formação de úlceras cutâneas, após indução do fenômeno de I/R em modelo murino. A toxina reduziu a área de tecido hipóxico e o protegeu contra o estresse oxidativo e a apoptose celular.²⁸ Outras 10 publicações relataram casos humanos de cicatrização das úlceras digitais secundárias ao FR com BTX-A.^{2,3,8,13,16-21,23,25} No único caso do nosso estudo em

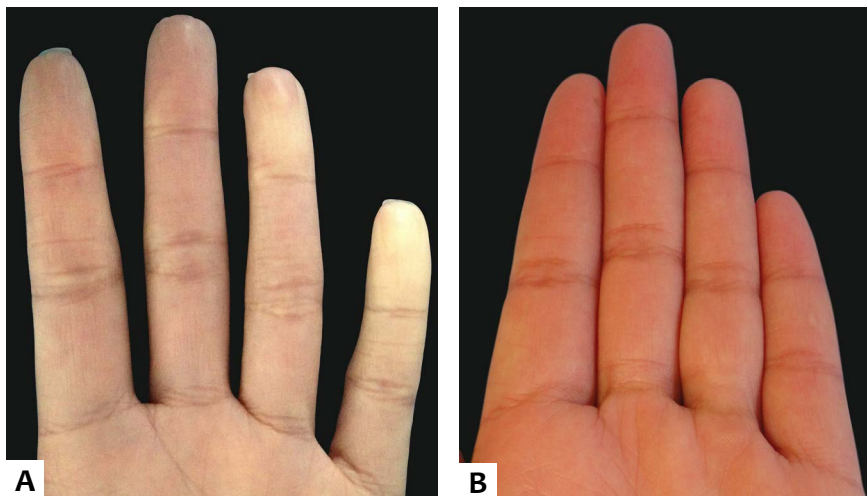


FIGURA 2:

A: Fase isquêmica do FR no 4° e 5° quirodáctilo da mão Esquerda. **B:** Melhora da cor dos dedos 1 mês após aplicação de BTX-A



FIGURA 3:
Cicatrização da ulceração 3 meses após injeção de BTX-A

que as ulcerações estavam presentes, houve fechamento completo das lesões dentro de 90 dias pós-toxina (Figura 3), seguindo os achados da literatura.

Com relação à frequência dos ataques isquêmicos, nossos resultados mostraram redução no número das crises e foram semelhantes aos encontrados em outros três trabalhos.^{3,18,20} Embora o mecanismo de ação não seja bem estabelecido, acredita-se que a toxina atuaria reduzindo a expressão dos receptores alfa-2-adrenérgicos na superfície dos vasos. Assim, os pacientes tornar-se-iam menos responsivos às descargas simpáticas desencadeadas pelo frio e pelo estresse,⁷ estímulos considerados os

principais provocadores da vasoconstrição e dos ataques isquêmicos no FR.¹

CONCLUSÃO


Em resumo, novas pesquisas ainda são necessárias para criação de consenso sobre doses, diluições e locais de injeção da BTX-A. E apesar da casuística pequena, os resultados benéficos e rápidos da toxina observados na nossa série de casos sugerem que a medicação possa ser opção terapêutica promissora nos casos refratário de FR. ●

REFERÊNCIAS

1. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum Toxin Type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am.* 2009; 34(3):446-52.
2. Serri J, Legré R, Veit V, Guardia C, Gay AM. [Botulinum toxin type A contribution in the treatment of Raynaud's phenomenon due to systemic sclerosis]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2013; 58(6):658-62. Francês.
3. Van Beek AL, Lim PK, Engrenagem AJL, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 119(1):217-26.
4. ebyrk P, Puszczewicz MJ. Botulinum Toxin A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon: a Systematic Review. *Arch Med Sci.* 2016; 12(4):864-70.
5. Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A Treatment of Raynaud's Phenomenon: a Review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41(4):599-603.
6. Devulder J, van Suijlekom H, van Dongen R, Diwan S, Mekhail N, van Kleef M, Huygen F. 25. Ischemic Pain in the Extremities and Raynaud's Phenomenon. *Pain Pract.* 2011; 11(5):483-91.
7. Neumeister MW. The Role of Botulinum Toxin in Vasospastic Disorders of the Hand. *Hand Clin.* 2015; 31(1):23-37.
8. Neumeister MW. Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Raynaud's Phenomenon. *J Hand Surg Am.* 2010; 35(12):2085-92.
9. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med.* 2016; 375(6):556-65
10. Flavahan NA. A Vascular Mechanistic Approach to Understanding Raynaud Phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(3):146-58.
11. Zhou Y, Liu Y, Hao Y, Feng Y, Pan L, Liu W, et al. The Mechanism of Botulinum to Raynaud's Syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12:1905-15.
12. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(4):312-13.

13. 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.
14. Kranz G, Paul A, Voller B, Posch M, Windischberger C, Auff E, et al. Long-Term Effectiveness and their Powers of Botulinum Toxin A and B: a randomized, Double-Blind. *Br J Dermatol*. 2011; 164 (1):176-81.
15. Roguedas AM, Misery L. [Improvement of idiopathic Raynaud's phenomenon following local infusion of botulinum toxin]. *Ann Dermatol Venereol*. 2014; 141(6-7):462-63. Francês.
16. Navarro EP, Cañas CA, Tobón GJ. Digital Ulcer Management of Raynaud's with Interdigital Injection of Botulinum Toxin A. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(7):1216
17. Zhang X, Hu Y, Nie Z, Song Y, Pan Y, Liu Y, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with botulinum toxin type A. *Neurological Sciences*. 2015; 36(7):1225-31.
18. Uppal L, Dhaliwal K, Butler PE. A Prospective Study of the Use of Botulinum Toxin Injections in the Treatment of Raynaud's Syndrome Associated with Scleroderma. *J Hand Surg Eur Vol*. 2014; 39(8):876-80
19. 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):1661-69.
20. Motegi S, Yamada K, Toki S, Uchiyama A, Kubota Y, Nakamura T, et al. Beneficial Effect of Botulinum Toxin A in Raynaud's Phenomenon in Japanese Patients with Systemic Sclerosis: a Prospective Study of Case Series. *J Dermatol*. 2016; 43(1):56-62.
21. Cappelli L, Wigley FM. Management of Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41(3):419-38.
22. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*. 2016; 375(6):556-65.
23. Neumeister, MW, Chambers, CB e Herron, MS (2010). Botox Therapy for Ischemic Digits. *Journal of Vascular Surgery*, 51 (2), 522. doi: 10.1016 / jjvs.2009.12.053
24. Kossintseva I, Barankin B. Improvement in Both Raynaud Disease and Hyperhidrosis in Response to Botulinum Toxin Type a Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2008; 12(4):189-93.
25. Polsky D. Botulinum Toxin-A for the Treatment of Raynaud Syndrome. *Arch Dermatol*. 2012; 148(4):426-8.
26. Carroll WR, Esclamado RM. Ischemia/reperfusion injury in microvascular surgery. *Head Neck*. 2000; 22(7):700-13.
27. Kasuya A, Sakabe J, Tokura Y. Potential Application of in Vivo Imaging of Impaired Lymphatic Duct to Evaluate the Severity of Pressure Ulcer in Mouse Model. *Sci Rep*. 2014; 4:4173.
28. Uchiyama A, Yamada K, Perera B, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, et al. Protective Effect of Botulinum Toxin A After Cutaneous Ischemia-Reperfusion Injury. *Sci Rep*. 2015; 5:9072.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Elisa Raquel Martins da Costa Marques |  ORCID 0000-0001-7067-9002


Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

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

Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Vanessa Rocha de Moura Moreira |  ORCID 0000-0002-0239-8919

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; revisão crítica do manuscrito.

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

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Artigo Original

Autores:

Bárbara Álvares Salum Ximenes¹
 Luiz Fernando Froes Fleury Junior¹
 Taiane Medeiros Terra¹
 Ana Maria Quintero Ribeiro¹
 Rafael Ferreira Junqueira¹
 Alexandra Sousa Freire¹
 Flávia Tandaya Grandi Miranda¹
 Marina Dumont Palmerston Peres¹

¹ Serviço de Dermatologia, Departamento de Medicina Tropical e Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO), Brasil.

Correspondência:

Bárbara Álvares Salum Ximenes
 Rua B, 16 - Quadra 10 - Lote 10
 Jardins Paris
 74885-636 Goiânia (GO), Brasil
 Email: barbara_ximenes@hotmail.com

Data de recebimento: 25/03/2019

Data de aprovação: 20/06/2019

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Avaliação da qualidade de vida de pacientes com hidradenite supurativa em uso de *adalimumabe*: estudo-piloto

Quality of life assessment of patients with hidradenitis suppurativa using *adalimumab*: a pilot study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131240>

RESUMO

Introdução: A hidradenite supurativa (HS) é uma doença de pele crônica, cujo mecanismo ainda não está totalmente esclarecido. Exerce impacto direto na qualidade de vida dos pacientes acometidos, mas não há uma terapia bem estabelecida para seu tratamento.

Objetivo: Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico de HS em uso de *adalimumabe* por meio do questionário Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Métodos: Foram coletadas informações de pacientes portadores de HS em uso de *adalimumabe*, e utilizados questionários- padrão do DLQI, aplicados antes do início do tratamento e no mínimo 12 semanas após.

Resultados: Dos três pacientes incluídos, dois apresentaram diminuição do DLQI. Dos dois, um apresentou melhora importante após o tratamento com o *adalimumabe*. O terceiro paciente demonstrou piora desse índice.

Conclusões: O impacto da hidradenite supurativa na qualidade de vida dos pacientes acometidos é importante e está relacionado a outros fatores além da terapêutica adequada. Hábitos de vida, como tabagismo e etilismo, além da presença de outras comorbidades, provavelmente exercem impacto nesses índices. Os pacientes acometidos devem ser avaliados de forma global, a fim de se determinar o real impacto na qualidade de vida relacionado à doença em questão. Para isso, sugerimos novos estudos com um número maior de pacientes.

Palavras-Chave: Hidradenite supurativa; Qualidade de vida; Indicadores de qualidade de vida

ABSTRACT

Introduction: *Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic skin disease whose mechanism is not yet fully understood. It has a direct impact on the quality of life of affected patients, but there is no well-established therapy for its treatment.*

Objective: *To assess the quality of life of patients diagnosed with HS on *adalimumab* using the Dermatology Life Quality Index (DLQI) questionnaire.*

Methods: *Information was collected from patients with HS on *adalimumab* and standard DLQI questionnaires were applied before the beginning of treatment and at least 12 weeks after.*

Results: *Of the three patients included, two presented decreased DLQI. Of these two, one showed significant improvement after treatment with *adalimumab*. The third patient showed worsening of this index.*

Conclusions: *The impact of hidradenitis suppurativa on the quality of life of affected patients is significant and is related to factors other than adequate therapy. Life habits such as smoking and alcoholism, as well as the presence of other comorbidities, probably impact these indices. Affected patients should be assessed globally to determine the actual impact on the quality of life related to the disease in question. Thus, we suggest further studies with a larger number of patients.*

Keywords: *Hidradenitis suppurativa; Quality of life; Indicators of quality of life*

INTRODUÇÃO

A hidradenite supurativa (HS), ou acne inversa, é uma doença de pele crônica, de caráter inflamatório, recorrente e debilitante, que acomete o folículo piloso. Na maioria das vezes, a doença se apresenta após a puberdade, com lesões dolorosas, profundas e inflamadas nas áreas com representatividade de glândulas apócrinas, principalmente axilas, região inguinal e anogenital.^{1,2}

O mecanismo inflamatório preciso que leva às lesões de HS ainda não é totalmente conhecido. É considerado que o evento patogênico central é a oclusão das partes superiores do folículo piloso, levando a uma inflamação linfo-histiocítica perifolicular. O estímulo de células inflamatórias por produtos microbianos ativadores de TLR2 pode ser um fator desencadeante importante no processo inflamatório crônico. Conta-se, ainda, com o papel pró-inflamatório das citocinas IL-12, IL-23 e IL-17.^{1,2}

Os critérios primários para o diagnóstico de HS incluem lesões recorrentes, dolorosas ou supuradas, mais de duas vezes em seis meses, caracterizadas por nódulos, *sinus tracts*, abscessos ou cicatrizes nas axilas, área genitofemoral, períneo, glúteos e região inframamária. Os critérios secundários incluem história familiar positiva e microbiota cutânea normal nas áreas acometidas.^{1,2}

Não existe uma terapia bem estabelecida e universalmente aceita para o tratamento da HS. As opções terapêuticas atuais incluem antibióticos, retinoides, tratamento imunossupressor, cirurgia e, mais recentemente, agentes biológicos, como o adalimumabe e infliximabe.²

A determinação de resposta ao tratamento pode ser um desafio devido às limitações dos métodos atualmente disponíveis para avaliar a atividade da doença.³ Diversos critérios já foram propostos para classificar e avaliar a gravidade da HS. A classificação de Hurley separa os pacientes em três grupos com diferentes níveis de gravidade, porém faz uma classificação apenas qualitativa das lesões, não sendo adequada para avaliar eficácia das intervenções em ensaios clínicos. O escore de Sartorius, por sua vez, avalia a gravidade da HS de forma mais detalhada e dinâmica, porém pode ser falho nos casos graves em que lesões inicialmente separadas tornam-se confluentes. Além disso, inclui lesões que podem não ser sensíveis a tratamentos clínicos, não sendo ideal para avaliação da eficácia terapêutica. Já o *Physician Global Assessment* (PGA) divide a doença em seis estágios diferentes, e tem sido o critério usado com mais frequência para avaliar melhora em ensaios clínicos. A fim de resolver os problemas citados, desenvolveu-se o *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR), que leva em consideração melhorias na atividade da doença, simplifica o processo de pontuação e aumenta a sensibilidade para identificação de lesões específicas de HS.³

Por sua vez, a influência da HS na qualidade de vida dos pacientes acometidos pode ser bem avaliada por um parâmetro amplamente utilizado em diversas afecções da pele, o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Este questionário visa medir quanto o acometimento cutâneo influenciou nas atividades diárias e relações interpessoais na última semana. Associado aos questionários já citados, pode ser uma ferramenta útil para o acompanhamento dos pacientes não só na prática clínica, mas também na avaliação dos pacientes em ensaios clínicos.^{4,5}

MÉTODOS

Foram coletadas informações de pacientes portadores de HS em uso de adalimumabe acompanhados no Ambulatório de Dermatologia em um hospital de referência, entre 18 e 60 anos de idade, de ambos os sexos, classificados como Hurley II ou III, ou com lesões refratárias a três meses de antibioticoterapia ou à terapia com dose alvo de isotretinoína. Os pacientes que fizeram uso de isotretinoína não haviam conseguido liberação ou apresentavam contraindicações para o uso de acitretina. Foram utilizados questionários-padrão do DLQI, aplicados antes do início do tratamento com adalimumabe e pelo menos 12 semanas após o início do tratamento. Também foram avaliados peso, índice de massa corporal (IMC), presença de comorbidades e hábitos de vida (tabagismo, etilismo, sedentarismo).

Foram excluídos desse estudo-piloto indivíduos com idade inferior a 18 anos e superior a 60 anos de idade, mulheres gestantes ou com este desejo nos próximos quatro meses, pacientes em uso de adalimumabe em esquemas diferentes do descrito em bula para tratamento de HS: 160mg no D1, ou duas injeções de 40mg por dia durante dois dias consecutivos – D1 e D2, seguidas de 80mg em D15 e em D29, seguindo-se uma dose de 40mg por semana. Também foram excluídos pacientes que não concordaram em participar do estudo ou não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Dentre os 14 pacientes com diagnóstico de HS em acompanhamento regular no Ambulatório de Dermatologia de um hospital de referência, quatro foram selecionados para o uso de adalimumabe. Um desses pacientes foi excluído do trabalho por não ter feito a dose de indução conforme proposto.

Após a exclusão, foram avaliados três pacientes em uso de adalimumabe para tratamento de HS. Dois pacientes eram estadiados como Hurley 3 e um como Hurley 2. Um paciente apresentava lesões inguinais e perineais, um apresentava lesões inguinais e axilares e o último apresentava lesões nas regiões inguinais, axilares e também na região retroauricular. Duas pacientes eram do sexo feminino e um paciente do sexo masculino, todos com idade entre 37 e 38 anos. Um paciente encontrava-se com peso adequado para a altura, um paciente com sobrepeso e um com obesidade grau I. Dois pacientes eram tabagistas e nenhum apresentava história de etilismo. Apenas um paciente apresentava outras comorbidades (osteoartrose). Todos apresentavam DLQI maior que 10 antes do início do tratamento, sendo que um apresentou queda de 16 pontos nesse índice após 20 semanas de tratamento, um apresentou queda de um ponto após 32 semanas de tratamento, e outro aumento de sete pontos após 48 semanas de tratamento (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Nos pacientes avaliados, a HS exerceu impacto importante em todos os subdomínios do DLQI, mas chama a atenção o valor atribuído aos sintomas e sentimentos e à intervenção nas atividades diárias.^{5,6} Esse impacto parece ser mais importante do que aquele existente em pacientes com outras doenças

TABELA 1: Representação dos dados demográficos e índices de DLQI (Dermatology Life Quality index) antes e após o uso de adalimumabe

	DLQI antes	DLQI depois	Tipos de lesão	Localização	Hurley	Idade	Sexo	IMC	Comorbidades	Etilismo	Tabagismo
Paciente 1	28	12	Nódulos, fístulas e cicatrizes	Axilas e virilha	3	38	F	31,83	Nenhuma	Não	Não
Paciente 2	24	23	Fístulas, traves e cicatrizes	Vulva e períneo	3	37	F	29,29	Nenhuma	Não	Sim
Paciente 3	18	25	Nódulos, fístulas e cicatrizes	Virilha	2	38	M	24,22	Osteoartrose	Não	Sim

cutâneas comumente relacionadas à piora na qualidade de vida, como urticária crônica, psoríase, dermatite atópica e neurofibromatose.⁶ Isso porque todos os pacientes apresentavam DLQI maior que 10, o que significa grande efeito da condição cutânea na qualidade de vida. Ainda em comparação com outras doenças cutâneas nas quais o uso de imunobiológicos pode levar até a remissão completa do quadro, elevando o nível de qualidade de vida dos pacientes a ponto de zerar o DLQI, esse nível de intervenção não é observado naqueles pacientes com HS em uso de adalimumabe, que mantiveram o índice maior que 10 durante todo o curso do tratamento, mesmo que com alguma melhora da qualidade de vida.

Observamos, ainda que não avaliado de forma objetiva, o sentimento de frustração naqueles pacientes que não apresentaram melhora significativa na qualidade de vida. O mesmo foi observado naqueles pacientes cuja resposta ao tratamento não correspondeu à expectativa criada inicialmente.

Outro ponto notado foi a dificuldade de entendimento do questionário aplicado. No caso em que o paciente não apresentou boa compreensão do que foi interrogado, utilizar o DLQI como um parâmetro de resposta pode não ter sido adequado, sendo um viés para considerar que realmente houve piora desse índice em um dos avaliados.

Como era esperado, o impacto da HS na qualidade de vida se correlacionou com a gravidade do acometimento cutâneo^{7,8}, com piora no DLQI daquele paciente que apresentava lesões em regiões mais expostas e com a história de tabagismo, sendo a única paciente não fumante a que apresentou resposta mais importante após o uso do adalimumabe.

CONCLUSÕES

A pele desempenha um papel crucial nas relações interpessoais, na autoestima e na percepção da autoimagem e da

imagem pública, uma vez que é a maior e mais visível parte do corpo humano.^{5,9} Portanto, devido ao caráter da doença, muitos pacientes com HS têm que lidar com depressão e constrangimento. Além disso, a dor, comumente relatada, a febre e a fadiga podem impedir que os indivíduos realizem tarefas comuns.¹

A coleta de dados de linha de base com respeito ao impacto pessoal da hidradenite supurativa é um primeiro passo necessário para determinar até que ponto as intervenções adotadas melhoram a qualidade de vida dos pacientes com HS.⁴ Deve-se trabalhar a expectativa do paciente em relação ao tratamento.

A escolha do uso do adalimumabe para tratamento de lesões graves ou refratárias a outras terapêuticas deve levar em consideração os riscos e cuidados envolvidos no uso de um imunobiológico. Além disso, muitas vezes essa linha é vista pelos pacientes como uma última oportunidade de tratamento, o que pode aumentar a frustração e piorar a qualidade de vida em casos que não respondem como esperado, ou melhorar consideravelmente a qualidade de vida daqueles com boa resposta.

Dessa forma, as informações obtidas nesta pesquisa certamente contribuirão para ampliar o conhecimento sobre o assunto, permitindo estruturar melhor a abordagem, levando em conta um melhor atendimento aos portadores dessa doença, com impacto principalmente na inclusão social e melhora da qualidade de vida desses pacientes. Contamos que novos estudos, incluindo um número maior de pacientes, sejam feitos futuramente a fim de determinar a real influência do uso de adalimumabe na qualidade de vida dos pacientes portadores de HS.●

Agradecimentos

Agradeço aos professores, colegas e pacientes que tornaram possível a realização desse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guideline on Hidradenitis suppurativa. [Internet]. Berlin: European Dermatology Forum; 2015 [cited 2019 Feb 1]. Available from: http://derma.hu/upload/dermatologia/document/GuidelineOnHidradenitisSuppurativaS1.pdf?web_id=.
2. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhasz I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(4):619-44.
3. Tzanetakou V, Kanni T, Merakou K, Barbouni A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Estimating Quality of Life in Greek Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Primary Health Care*. 2015;5(1):1000181.
4. Sundaram M, Lin P, Thomason D, Signorovitch J. How is the severity of hidradenitis suppurativa measured in clinical practice?. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(5 Suppl1): AB6.
5. Gooderham M, Papp K. The psychosocial impact of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(5 Suppl 1):S19-22.
6. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4): 621-23.
7. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005; 125(4): 659-64.
8. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(4):706-8.
9. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90(3):264-68.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Bárbara Álvares Salum Ximenes |  ORCID 0000-0001-5111-1809


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

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

Concepção e planejamento do estudo; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

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

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

Ana Maria Quinteiro Ribeiro |  ORCID 0000-0001-9872-0476

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.

Rafael Ferreira Junqueira |  ORCID 0000-0003-2693-0938

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

Alexandra Sousa Freire |  ORCID 0000-0001-5092-7128

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

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

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

Marina Dumont Palmerston Peres |  ORCID 0000-0001-9961-5184

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

Diagnóstico por Imagem

Autores:

Cristina Diniz Borges Figueira de Mello¹
Nilton Di Chiacchio²

¹ Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Estadual de Campinas - Campinas (SP), Brasil.

² Clínica de Dermatologia, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Cristina Diniz Borges Figueira de Mello
Rua Vital Brasil, 251
Cidade Universitária
13083-888 Campinas (SP), Brasil.
E-mail: dracristinafigueira@hotmail.com

Data de recebimento: 15/08/2019

Data de aprovação: 02/09/2019

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas - Campinas (SP), Brasil, e no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



“Aspecto em ruína” na dermatoscopia da borda livre ungueal - uma pista diagnóstica para onicomicose

“Ruin appearance” in nail free margin dermoscopy - a diagnostic clue for onychomycosis

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201911302>

RESUMO

A onicomicose é a doença ungueal responsável por 50% das onicopatias. A forma clínica mais comum é a onicomicose distal e lateral. O achado dermatoscópico de hiperqueratose subungueal em “ruína” na borda livre ungueal é pista diagnóstica relevante e, quando presente, sugere o diagnóstico de onicomicose.

Palavras-Chave: Dermoscopia; Doenças da unha; Onicomicose

ABSTRACT

Onychomycosis is the nail disease responsible for 50% of onychopathies. The most common clinical form is distal and lateral onychomycosis. The dermoscopic finding of subungual hyperkeratosis in “ruin appearance” in the nail free margin is a relevant diagnostic clue and, when present, suggests the diagnosis of onychomycosis.

Keywords: Dermoscopy; Nail diseases; Onychomycosis

A dermatoscopia ungueal ou onicoscopia é uma ferramenta fundamental que permite a melhor visualização dos achados clínicos e pode ser peça-chave para o diagnóstico de algumas patologias ungueais. A dermatoscopia da borda livre ungueal é complementar ao exame da placa, fornecendo informações sobre a espessura ungueal, a presença e o padrão de hiperqueratose subungueal e achados característicos de patologias ungueais.

A onicomicose é a doença ungueal prevalente, sendo responsável por aproximadamente 50% das onicopatias.¹ A semelhança entre algumas onicopatias tende a dificultar a obtenção de um diagnóstico clínico definitivo. A confirmação diagnóstica deve ser feita por meio dos exames micológico direto e cultura de fungos ou biópsia da placa ungueal (*clipping* ungueal) com coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS). No entanto, esses testes podem mostrar resultados falso-negativos em mais de 35% dos casos.¹ A forma clínica mais comum é a onicomicose distal e lateral, representando mais de 85% dos casos.² Nesta forma clínica, a invasão fúngica acontece a partir da pele infectada, passando pelo hiponíquio ou pela dobra lateral, alcançando o leito ungueal e, finalmente, a face ventral da placa ungueal. Como consequência, ocorre hiperqueratose subungueal e onicólise. Ao examinar a borda livre com o dermatoscópio, os detritos quera-

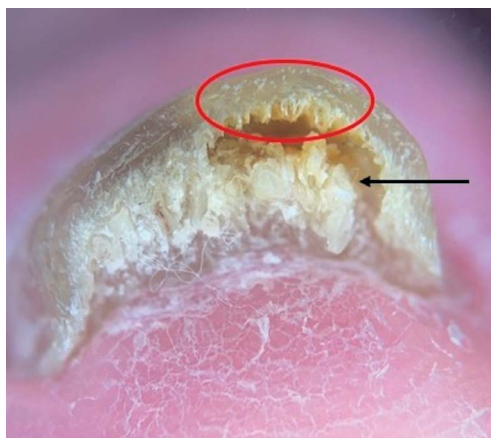


FIGURA 1: Dermatoscopia da borda livre da onicomicose. Seta: "aspecto em ruína" da queratose subungueal. Círculo: configuração denteada da região ventral da placa ungueal (x10)

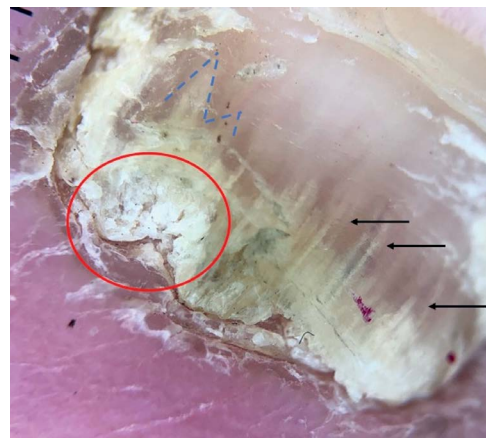


FIGURA 3: Dermatoscopia da placa da onicomicose: borda proximal da onicólise "recortada" e com "pontas" em direção proximal (pontilhado); estrias longitudinais (seta) e visualização do "aspecto em ruína" da queratose subungueal (círculo) (x10)



FIGURA 2: Comparação entre a dermatoscopia da borda livre da onicomicose (A) e da onicólise traumática (B) (x10)

tóticos criam uma aparência única sob a borda livre da unha que De Crignis *et al* chamaram de "aspecto em ruína" (Figura 1).³ A formação deste tipo de hiperqueratose subungueal se dá pela exacerbção da configuração denteada da região ventral da placa ungueal (Figura 1) associada ao acúmulo de detritos resultante da invasão fúngica. Este achado também pode ser encontrado na onicomicose distrófica total. A ausência do "aspecto em ruína" na dermatoscopia, comum nas onicólises traumáticas (Figura 2), não exclui necessariamente o diagnóstico de onicomicose; no entanto, sua presença indica fortemente o diagnóstico, principalmente quando associada aos achados dermatoscópicos da placa (Figura 3).² Para o diagnóstico definitivo, os exames micológico direto, cultura ou histologia da placa ungueal (*clipping* ungueal) devem ser realizados.¹ A dermatoscopia da borda livre é um exame não invasivo, que deve ser utilizada rotineiramente para avaliação dos casos suspeitos de onicomicose. O achado dermatoscópico de hiperqueratose subungueal em "ruína" é pista diagnóstica relevante e, quando presente, sugere o diagnóstico de onicomicose. ●

REFERÊNCIAS

1. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *J Cutan Med Surg*. 2017; 21(6):525-39.
2. Freedman J B, Tosti A. Distal Subungual Onychomycosis. In: Tosti A, Vlahovic TC, Arenas R, editors. *Onychomycosis: An Illustrated Guide to Diagnosis and Treatment*. 1st ed. Cham: Springer; 2017. p23-31.
3. De Crignis G, Valgas N, Rezende P, Leverone A, Nakamura R. Dermatoscopy of onychomycosis. *Int J Dermatol*. 2014; 53(2):e97-9.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Cristina Diniz Borges Figueira de Mello | ORCID 0000-0001-7199-8451
Contribuição no artigo: Envio de caso; elaboração do texto final; revisão geral.

Nilton Di Chiacchio | ORCID 0000-0001-9536-2263
Contribuição no artigo: Envio de caso; revisão geral.

Como eu faço?

Autores:

José Antônio Jabur da Cunha¹
 Nabila Scabine Pessotti¹
 Caroline Andrade Rocha²
 Flávia Nunes Maruyama²

¹ Clínica de Dermatologia, Departamento de Medicina, Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

² Departamento de Medicina, Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Nabila Scabine Pessotti
 Santa Casa de São Paulo
 Rua Dr. Cesário Mota Jr, 112
 Edifício Conde de Lara, 5º andar
 Vila Buarque
 01221-020 São Paulo (SP), Brasil.
E-mail: nabilapessotti@gmail.com

Data de recebimento: 26/02/2019

Data de aprovação: 11/04/2019

Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia, Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum



Retalho *jigsaw puzzle*: uma técnica cirúrgica inusitada de reconstrução da asa nasal

Jigsaw puzzle advancement flap: an unusual surgical technique for nasal alar reconstruction

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131332>

RESUMO

Defeitos cirúrgicos nasais provenientes da retirada de câncer de pele não melanoma representam um desafio para o cirurgião devido à complexidade anatômica e à alta relevância funcional e estética da região. O objetivo deste trabalho é demonstrar o retalho de avanço *jigsaw puzzle*. Foi realizada ressecção de carcinoma basocelular na região perialar do paciente, seguida de reconstrução com retalho *jigsaw puzzle*, com excelente resultado estético e funcional. A técnica apresentada é útil e pouco difundida, devendo fazer parte do arsenal do cirurgião dermatológico na reconstrução de defeitos cirúrgicos localizados nas regiões alar e perialar do nariz.

Palavras-chave: Nariz; Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos; Retalhos cirúrgicos

ABSTRACT

Nasal surgical defects resulting from the removal of non-melanoma skin cancer represent a challenge for the surgeon due to the anatomical complexity and the high functional and aesthetic relevance of the region. The purpose of this paper is to demonstrate the jigsaw puzzle advancement flap. Resection of basal cell carcinoma was performed in the patient's perialar region, followed by the reconstruction with the jigsaw puzzle advancement flap, with excellent aesthetic and functional results. The presented technique is useful and not yet widespread, and it should be part of the dermatological surgeon's arsenal in the reconstruction of surgical defects located in the nasal ala-perialar region.

Keywords: Nose; Reconstructive Surgical Procedures; Surgical flaps

INTRODUÇÃO

O câncer de pele não melanoma (CPNM) localiza-se principalmente na face, correspondendo a 75% dos casos; desses, 30–35% localizam-se no nariz.¹ Esses tumores estão distribuídos no nariz de forma homogênea, sendo mais frequentes na asa nasal, seguida do dorso e da ponta.²

O tratamento do CPNM na maioria das vezes é cirúrgico, objetivando retirada completa da lesão e mínimos danos funcionais e estéticos. Defeitos cirúrgicos localizados na asa nasal são de difícil reconstrução, uma vez que a integridade desta região é muito importante para a manutenção da estética e da função do nariz.³ Por se tratar de uma estrutura proeminente e central, o nariz tem grande relevância na estética da face, onde mínimas distorções podem comprometer a harmonia facial.

Diversos métodos são descritos para o fechamento de defeitos cirúrgicos da região alar. Pequenos defeitos podem cicatrizar-se por segunda intenção.³ Defeitos superficiais, por sua vez, podem ser reparados com enxertos de pele de espessura total, muitas vezes com bons resultados estéticos. Raramente, alguns defeitos localizados na asa nasal podem ser reparados por fechamento direto borda a borda.

Apesar de serem mais difíceis de se realizarem do que os enxertos, os retalhos apresentam vantagens estéticas, uma vez que utilizam pele adjacente e semelhante à do defeito cirúrgico, minimizando assim os problemas relacionados a contorno, coloração e textura.³ Existem diversos tipos de retalhos descritos para o fechamento da região alar⁴, e o cirurgião deve indicar a técnica que se adeque melhor ao paciente levando em conta fatores como localização, tamanho, profundidade e experiência pessoal.

Novos retalhos vêm sendo descritos para compor o conjunto de opções terapêuticas na reconstrução de defeitos cirúrgicos no nariz. Goldberg e colaboradores, em 2005, descreveram o retalho do tipo *jigsaw puzzle* com bom resultado.⁴ Este trabalho tem o objetivo de ilustrar e difundir esta técnica que, apesar de muito pouco conhecida, é reprodutível e útil na reconstrução de defeitos cirúrgicos localizados nas regiões alar e perialar do nariz.

MÉTODOS

Descrição da técnica cirúrgica

Foi realizada a excisão da lesão resultando em defeito cirúrgico profundo de 13mm na região perialar. Desenhado retalho de avanço com os triângulos de compensação inferiormente ao longo do sulco nasogeniano e superiormente ao longo do limite entre as unidades anatômicas nasal e malar. (Figura 1). O retalho é incisado, e os triângulos de compensação são removidos. O retalho tem pedículo randômico e base lateral. A gordura subjacente é removida do retalho para deixá-lo com a espessura do defeito cirúrgico. Os defeitos secundários resultantes da excisão dos triângulos de compensação são fechados com suturas subcutâneas absorvíveis. São realizados pontos de ancoragem fixando-se parte do retalho no periósteo do osso maxilar e forame piriforme. O fechamento é concluído com a execução de suturas cutâneas com fio de *nylon*. (Figura 2)

RESULTADOS

Paciente do sexo feminino, 72 anos, fototipo III, apresentava lesão localizada na região perialar esquerda (Figuras 3 e 4) caracterizada por pápula de 8mm, com bordas perláceas e dermatoscopia típica. Foi confirmado diagnóstico de carcinoma basocelular por exame anatomopatológico.

Após a ressecção total da lesão, que resultou em defeito cirúrgico profundo com 13mm no maior diâmetro (Figuras 1 e 2), seguiu-se a reconstrução da asa nasal com retalho de avanço tipo *jigsaw puzzle* utilizando-se o tecido localizado entre as unidades anatômicas nasal e malar.

O período pós-operatório imediato transcorreu sem complicações, sem sofrimento do retalho, hematoma, seroma



FIGURA 1: Aspecto clínico após incisão do retalho *jigsaw puzzle* e ressecção de ambos os triângulos de compensação.



FIGURA 2: Aspecto clínico do retalho *jigsaw puzzle* após a fixação dos pontos de ancoragem em periósteo com fio absorvível. Note a redução do defeito cirúrgico sem tensão alguma no retalho ou na pele alar. No próximo passo, foram realizadas suturas internas dérmicas absorvíveis seguidas de suturas simples com fio de nylon 5-0 e 6-0

ou infecção do sítio cirúrgico. O resultado estético foi muito satisfatório, sem que houvesse perda do sulco nasogeniano, do contorno da asa nasal ou distorção das margens livres. No pós-operatório de seis meses, a região tratada manteve excelente resultado estético e funcional (Figura 5).

DISCUSSÃO

A região nasal é local comum para ocorrência de CPNM, e a ressecção cirúrgica total da lesão é o método de escolha para o seu tratamento.⁵ As necessidades funcionais, as características anatômicas e a relevância estética das regiões alar e perialar do nariz



FIGURA 3: Aspecto clínico da lesão localizada na região perialar esquerda, caracterizada por pápula normocrômica de 8mm com bordas peroladas e bem delimitadas.



FIGURA 4: Aspecto clínico do pós-operatório. Pós-operatório de seis meses com ótimo resultado estético e funcional.



FIGURA 5: Aspecto clínico do pós-operatório. Pós-operatório de seis meses com ótimo resultado estético e funcional.

configuram-se frequentemente em desafio ao cirurgião dermatológico na reconstrução de defeitos cirúrgicos dessa região.

Estudos demonstram que não há diferença estatisticamente significativa em relação às complicações quando se comparam a realização de retalhos e os enxertos de pele total.⁶ Em relação aos resultados estéticos, é consenso a superioridade dos retalhos quando bem executados, já que apresentam similaridade da textura e cor da pele local e tendem a preservar o contorno anatômico³, principalmente em defeitos profundos característicos da região nasal.

Diversas opções de retalhos são disponíveis para a reconstrução da região alar, tais como: retalho de avanço em V-Y, retalhos bilobados e retalhos interpolados do sulco nasogeniano, entre outros.^{7,8} O retalho *jigsaw puzzle*, apesar de pouco convencional, permite reconstrução da asa nasal, mantendo o contorno e a integridade estrutural⁴, com ótimo resultado cosmético, como demonstrado neste paciente. Diversos autores têm utilizado retalhos obtidos da região nasogeniana e malar medial para a reconstrução de defeitos da região alar por uma boa compatibilidade entre os tecidos destas diferentes zonas anatômicas.⁸

Em relação à escolha da melhor região para o retalho, o tecido melolabial, que está localizado entre as unidades anatômicas nasal e malar, caracteriza-se como uma excelente opção para a reconstrução do nariz e da região malar.⁹ O tecido melolabial foi considerado superior para a reconstrução da região nasal por apresentar melhor correspondência de textura e ausência de cicatriz perceptível quando comparado ao retalho paramediano frontal.¹⁰

As vantagens do retalho *jigsaw puzzle* incluem: 1) excelente resultado estético pela similaridade de textura e cor da pele do retalho; 2) linhas de incisão localizadas no limite entre as unidades anatômicas nasal, perioral e malar, levando a uma boa camuflagem da cicatriz; 3) sutura de ancoragem no periósteo, fundamental para recriar o sulco alar e o limite entre as unidades anatômicas nasal e maxilar, e também retirada da tensão do defeito cirúrgico, evitando o movimento secundário da asa nasal; 4) realização em um único tempo cirúrgico.

Uma das limitações desta técnica é que, para a sua realização, é importante que haja uma flacidez da pele da região malar, além da desvantagem de remover pele sã de ambos os triângulos de compensação.

A amputação da asa nasal pode ser necessária para a remoção completa do tumor, levando a defeito cirúrgico extenso e de espessura total. Nesses casos, o retalho *jigsaw puzzle* deverá ser associado a técnicas que restaurem a mucosa nasal e a cartilagem. Quando realizado de maneira isolada, este retalho está indicado para a correção de defeitos que atinjam a espessura da derme, já que fornece espessura de tecido mole, mas não fornece suporte estrutural.⁴

CONCLUSÃO

Defeitos cirúrgicos localizados na região alar são frequentes, uma vez que é alta a incidência de carcinomas basocelulares e espinocelulares nessa região. Devido às características anatômicas da região alar, defeitos aí localizados são de difícil


reconstrução, envolvendo alta relevância estética e funcional. O retalho de avanço tipo *jigsaw puzzle* é uma técnica reprodutível, útil, de fácil execução e apresenta excelente resultado estético.

Assim, deve fazer parte do arsenal do cirurgião dermatológico para a reconstrução de defeitos cirúrgicos localizados nas regiões alar e perialar do nariz. ●

REFERÊNCIAS

1. Santos ABO, Loureiro V, Araújo Filho VJF, Ferraz AR. Estudo epidemiológico de 230 casos de carcinoma basocelular agressivos em cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36(4):230-3.
2. Netscher DT, Spira M. Basal Cell Carcinoma: an overview of tumor biology and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(5):74e-94e.
3. Lindsay KJ, Morton JD. Flap or graft: The best of both in nasal alar reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(10):1352-7.
4. Goldberg LH, Kimyai-Asadi A, Silapunt S. "Jigsaw puzzle" advancement flap for repair of a surgical defect involving the lateral nasal ala. *Dermatol Surg*. 2005;31(5):569-71.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site. [Internet]. [updated 2018 Aug 31]. Available from: <https://www.nccn.org>.
6. Rustemeyer J, Gunther L, Bremerich A. Complications after nasal skin repair with local flaps and full-thickness skin grafts and implications of patients' contentment. *Oral Maxillofac Surg*. 2009;13(1):15-9.
7. Arginelli F, Salgarelli AC, Ferrari B, Losi A, Bellini P, Magnoni C. Crescentic flap for the reconstruction of the nose after skin cancer resection. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(6):703-7.
8. Andrade P, Serra D, Cardoso JC, Vieira R, Figueiredo A. Melolabial fold interpolated flap for reconstruction of complex nasal defects. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):762-5.
9. Lindsey WH. Reliability of the melolabial flap for alar reconstruction. *Arch Facial Plast Surg*. 2001;3(1):33-7.
10. Arden RL, Nawroz-Danish M, Yoo GH, Meleca RJ, Burgio DL. Nasal alar reconstruction: a critical analysis using melolabial island and paramedian forehead flaps. *Laryngoscope*. 1999;109(3):376-82.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

José Antônio Jabur da Cunha |  ORCID 0000-0002-5780-0653

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.

Nabila Scabine Pessotti |  ORCID 0000-0003-0879-2981

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

Caroline Andrade Rocha |  ORCID 0000-0002-0116-8548

Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Flávia Nunes Maruyama |  ORCID 0000-0003-0876-0824

Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Como eu faço?

Autores:

Chan I Thien¹
Mairam Santos Steffen¹
Mariana Rita de Novaes Fernandes¹
Daniela Alves Pereira Antelo¹

¹ Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Chan I Thien
Boulevard 28 de Setembro, 77
Vila Isabel
20551-030 Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
E-mail: ithienchan@gmail.com

Data de recebimento: 26/05/2019

Data de aprovação: 14/07/2019

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

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de interesse: Nenhum



Toxina botulínica no tratamento de sequelas da paralisia facial: área de atuação do dermatologista

Botulinum toxin in the treatment of sequelae of facial palsy: dermatologist's practice

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131241>

RESUMO

A aplicação de toxina botulínica nos pacientes com sequela de paralisia de Bell é uma terapia auxiliar de extrema valia para a redução da sincinesia e de assimetrias faciais. A paralisia de Bell é a causa mais comum de paralisia do neurônio motor facial. Após a fase de paralisia dos músculos da face, o quadro pode evoluir com assimetria facial e sincinesia. No tratamento da sincinesia, as injeções pontuais no músculo orbicular e platysma aliviam os espasmos. A aplicação seletiva na hemiface não acometida objetiva reduzir a assimetria facial e seu impacto social negativo, com melhora da qualidade de vida.

Palavras-chave: Paralisia facial; Paralisia de Bell; Toxinas botulínicas tipo A; Terapêutica; Qualidade de vida; Reabilitação

ABSTRACT

The application of botulinum toxin to patients with sequelae of Bell's palsy is a beneficial adjuvant therapy for the reduction of synkinesia and facial asymmetries. Bell's palsy is the most common cause of facial nerve paralysis. After the paralysis phase of the facial muscles, the condition may evolve with facial asymmetry and synkinesia. In the treatment of synkinesia, punctual injections into the orbicularis and platysma muscles relieve the spasms. Selective application to the unaffected hemiface aims to reduce facial asymmetry and its negative social impact, with improved quality of life.

Keywords: Facial paralysis; Bell palsy; Botulinum toxins, type A; Rehabilitation; Quality of life

INTRODUÇÃO

A paralisia de Bell tem início súbito e é unilateral, com paresia facial associada a dor retroauricular, disgeusia, parestesia e hiperacusia. A sintomatologia máxima ocorre nas primeiras 48-72h.¹ A gravidade da paralisia correlaciona-se com a duração da distensão facial, a extensão da recuperação facial e com o comprometimento da qualidade de vida.¹

Alguns pacientes apresentam recuperação incompleta e desenvolvem hipertonia, hipercinesia ou sincinesia. A toxina botulínica associada à fisioterapia é uma opção no tratamento da sincinesia.

MÉTODOS

No presente estudo, relata-se o caso de uma paciente com boa resposta terapêutica ao uso de toxina botulínica para correção de assimetria facial. A revisão da literatura especializada, realizada entre maio e julho de 2018, utilizou artigos científicos selecionados por meio de busca no banco de dados do Pubmed. As palavras-chave empregadas foram paralisia de Bell, paralisia facial e toxina botulínica.

Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem terapêutica do emprego da toxina botulínica no tratamento da sincinesia e da assimetria facial pós-paralisia facial, com ênfase nos casos de paralisia de Bell. Foram excluídos estudos que relatavam o emprego da toxina botulínica em outras etiologias de assimetria facial.

Logo em seguida, buscou-se estudar e comparar o número de pacientes envolvidos em cada estudo (n), a toxina botulínica utilizada, a dose média utilizada, o intervalo de aplicação, a duração do efeito e o tempo de seguimento.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 54 anos, referiu que, durante o verão de 1999, quando saiu de um ambiente refrigerado para outro com temperatura ambiente, apresentou paresia e parestesia na hemiface esquerda. Foi realizado o diagnóstico de paralisia de Bell e iniciado tratamento com corticoterapia sistêmica e fisioterapia (crio e eletroestimulação). Apresentava história de episódios de herpes no mesmo território acometido pela paralisia, tendo sido o último há quatro meses. Manteve seqüela da paralisia da hemiface esquerda e sincinesia oro-ocular, com fechamento do olho esquerdo ao sorrir (Figura 1). Quando recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido (para contrair – Figura 2 ou elevar a frente direita – Figura 3, fechamento da cavidade oral e deslocamento lateral – Figura 4), também ocorre o fechamento do olho esquerdo. Há contratura da banda do platisma ipsilateral, causando dor na região (Figura 5). Faz aplicações anuais de toxina botulínica (já realizou cerca de 16 sessões), com redução da assimetria, das contraturas do-



FIGURA 1: Sincinesia oro-ocular, com fechamento do olho esquerdo quando a paciente sorri, antes e depois da aplicação de toxina botulínica



FIGURA 3: Fechamento do olho esquerdo quando a paciente recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido para elevar a frente, antes e depois da aplicação de toxina botulínica



FIGURA 2: Fechamento do olho esquerdo quando a paciente recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido para contrair a frente, antes e depois da aplicação de toxina botulínica



FIGURA 4: Fechamento do olho esquerdo quando a paciente recruta a musculatura da mímica facial do lado não acometido para o deslocamento lateral da cavidade oral, antes e depois da aplicação de toxina botulínica

lorosas e da sincinesia. Está em acompanhamento multidisciplinar com otorrinolaringologista, neurologista, dermatologista e fisioterapeuta. Optou-se pela aplicação de toxina onabotulínica A (no total de 85U – Figura 6 e Tabela 1), com o uso de creme anestésico antes do procedimento e seringa com agulha 30G, a fim de reduzir a dor da injeção. Na hemiface esquerda (acometida) foram aplicadas injeções de 1U de toxina botulínica em três pontos no músculo orbicular do olho e 2U em cada um dos quatro pontos no músculo platisma a fim de aliviar espasmos. O músculo corrugador também foi abordado, tendo sido feitas 3U em um ponto de aplicação, com o intuito de reduzir a hipertonia. A aplicação seletiva na hemiface direita (não acometida), na frente, glabella, orbicular do olho e da boca, músculo depressor do ângulo oral, masseter, mental, nasal e platisma foi orientada



FIGURA 5: Pontos de aplicação de toxina botulínica no platisma com o intuito de aliviar espasmos

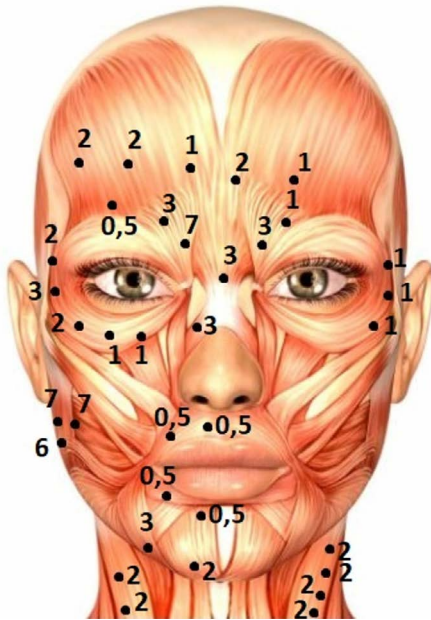


FIGURA 6: Esquema que mostra os pontos de aplicação de toxina botulínica na hemiface esquerda (acometida), no músculo orbicular do olho e platisma a fim de aliviar espasmos e corrigir sincinesia. Aplicação seletiva na hemiface direita (não acometida), na tentativa de melhorar a assimetria facial e corrigir algumas rugas

na tentativa de melhorar a assimetria facial e corrigir algumas rugas, segundo a tabela 1. Os resultados funcional e estético foram considerados satisfatórios pela paciente, na revisão 20 dias após o procedimento.

DISCUSSÃO

A paralisia de Bell é a causa mais comum de paralisia do neurônio motor facial e acomete fibras motoras, sensitivas e parassimpáticas. Foi descrita pela primeira vez em 1830 por Charles Bell e apresenta taxa de incidência entre 15 a 40 por 100.000 pacientes.² De acordo com Eviston TJ *et al*, não há preferência por sexo, mas tende a ocorrer em faixas etárias mais avançadas.

A patogênese ainda é controversa e está relacionada à infecção pelo herpes-vírus tipo 1, à compressão de nervo (mecanismos isquêmicos) e à autoimunidade. Sabe-se que os subtipos de herpes-vírus HSV-1, HSV-2 EVZV se estabelecem de forma latente em múltiplos gânglios cranianos, raiz dorsal e gânglio autonômico após a exposição mucocutânea.³ Acredita-se que a degradação intra-axonal e a ativação de vias apoptóticas em resposta ao vírus, associadas a um fenótipo susceptível, contribuam para o episódio de paralisia facial.¹

O tratamento combinado com aciclovir e corticosteroides para a paralisia de Bell clássica na fase aguda continua controverso.⁴ Alguns autores sugerem uso apenas de corticosteroides sistêmicos.

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*.⁵ Atua na membrana pré-sináptica da junção neuromuscular, inibindo a liberação de acetilcolina e provocando uma redução dose-dependente da contração muscular.

Após a fase de paralisia dos músculos da face, há tendência à hipertonia. A toxina realiza a quimiodenervação, enfraquecendo os músculos hipertônicos e contribuindo na correção da assimetria facial e da sincinesia.

A sincinesia corresponde à contração muscular anormal involuntária durante movimentos voluntários, atribuídos à reinnervação aberrante após injúria nervosa. Pode ser oro-ocular, com o fechamento do olho quando o paciente sorri ou se alimenta, ou óculo-oral, com desvio labial quando fecha o olho. A ativação das bandas platismais ao movimento da hemiface contralateral também ocorre.¹ Além das bandas platismais, a paciente apresenta sincinesia oro-ocular.

TABELA 1: DOSE APLICADA DE ACORDO COM O GRUPO MUSCULAR

Grupo muscular	Dose utilizada no lado não paralisado	Total de unidades utilizadas
Frontal	5 pontos, 0,5-2U	7,5U
Glabela-próceros	2 pontos, 3-7 U	10U
Nasal	1 ponto, 3U	3U
Masseter	3 pontos, 6-7U	19U
Orbicular da boca	4 pontos, 0,5U	2U
Depressor do ângulo oral	1 ponto, 3U	3U
Mental	1 ponto, 2U	2U
Platisma	2 pontos, 2U	4U

TABELA 2: REVISÃO DA LITERATURA

AUTOR	n	COM PB	LOCAL	TOXINA UTILIZADA	DOSE/DOSE MÉDIA UTILIZADA	INTERVALO DE APLICAÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO	FOLLOW-UP
Chua CN et al, 2004 ⁸	5	3	Inglaterra	Abobotulínica toxina A	40 - 120U	3 meses	2 - 3 meses	*
Finn JC, 2004 ⁹	2	1	EUA	*	*	*	*	*
Bulstrode NW et al, 2005 ²	23	23	Inglaterra	Abobotulínica toxina A	*	1 mês	*	37 meses
Borodic G et al, 2005 ¹⁰	30	20	EUA	*	*	*	*	*
Ito H et al, 2007 ¹¹	11	7	Japão	Onabotulínica toxina A	5,76U (4-18,75U)	14,5 semanas	*	43 meses
De Maio et al, 2007 ¹²	18	*	Brasil	Abobotulínica toxina A	112U	*	3 - 6 meses	180 dias
Toffola ED et al, 2009 ¹³	30	11	Itália	Onabotulínica toxina A	15,7U (7,5-27,5U)	*	4 meses	*
Álvaro MLN et al, 2010 ¹⁴	48	48	Espanha	Onabotulínica toxina A	*	4 meses	*	18 meses
Terzis JK et al, 2012 ¹⁵	18	18	EUA	*	45U	3-4 meses	3-4 meses	pelo menos 18 meses
Sadiq SA et al, 2012 ¹⁶	14	1	Inglaterra	Abobotulínica toxina A	30U (10-80U)	*	média de 13 semanas (7 a 24 sem.)	*
Filipo et al, 2012 ¹⁷	41	28	Itália	Onabotulínica toxina A	17-36U	única aplicação	2-3 meses	2 anos e 3 meses
Choi KH et al, 2013 ¹⁸	42	24	Coreia do Sul	Onabotulínica toxina A	No lado paralisado: 10 a 26U; no lado não paralisado: 35 a 72U	*	*	2 anos
Monini et al, 2013 ¹⁹	20	0	Itália	Onabotulínica toxina A	10 a 40U	*	*	2 anos
Kim J et al, 2013 ²⁰	18	9	Coreia do Sul	Onabotulínica toxina A	47,5±8,4U (32-68U)	única aplicação	6 meses	2 anos
Mendonça MCC et al, 2014 ²¹	12	2	Brasil	Onabotulínica toxina A	8,2-51U	90 - 120 dias	*	2 anos e 11 meses
Pourmomeny AA et al, 2015 ²²	34	34	Irã	Abobotulínica toxina A	*	única aplicação	*	4 meses
Risoud M et al, 2015 ²³	30	0	França	Onabotulínica toxina A	No lado paralisado: 10,4U; no lado não paralisado: 9,8U	4-6 meses	*	média de 2,3 anos
Salles AG et al, 2015 ²⁴	353	79	Brasil	Onabotulínica e Abobotulínica toxina A	17,3U-38,5U (2-106U)	196 dias	*	11 anos
Remigio AFN et al, 2015 ²⁵	55	*	Brasil	Onabotulínica e Abobotulínica toxina A	15-70U de Onabotulínica ou 16-64U de Abobotulínica	*	6 meses	6 meses
Mandrini S et al, 2016 ²⁶	27	13	Itália	Onabotulínica toxina A	5,9U-18,6U	média 7,7 meses	5 meses	*
Bennis Y et al, 2016 ²⁷	50	*	França	*	21-37U	*	*	*
Sahan et al, 2017 ²⁸	1	0	Turquia	Toxina botulínica tipo A + ácido hialurônico	20,5U	*	*	4 semanas
Neville et al, 2017 ²⁹	51	*	Inglaterra	*	0,5 a 5U a cada ponto. Dose total não informada	4 meses	3-4 meses	18 meses

Dose administrada de acordo com o grupo muscular (PB: PARALISIA DE BELL, *NÃO INFORMADO)

No tratamento da sincinesia, as injeções pontuais de toxina botulínica no músculo orbicular e platísmo aliviam espasmos e devem ser associadas à fisioterapia, com foco em particular nos exercícios de bioestimulação.⁶ A aplicação seletiva na hemiface não acometida, na frente e no músculo depressor do ângulo oral pode ser considerada na tentativa de melhorar a assimetria facial, conforme foi realizado na paciente relatada. Importante ressaltar que a aplicação no músculo zigomático parastésico ou acometido com sincinesia não é recomendada para evitar a perda da sua função no sorriso.¹

Segundo Jowett *et al*, a dose inicial recomendada para correção da fraqueza da sobrancelha contralateral é de 9U de toxina no músculo frontal, distribuída em três zonas, seguindo padrão triangular, sempre 1,5cm acima da sobrancelha para evitar ptose palpebral. A dose inicial para o músculo platísmo seria 20U distribuídas em quatro zonas (padrão retangular), 2cm abaixo do mento.

Alguns pacientes necessitam de três-quatro aplicações anuais enquanto outros não se beneficiam. A paciente relatada já fez cerca de 16 aplicações anuais, sem perda da eficácia. Nega eventos adversos e realiza sessões de fisioterapia como adjuvante.

A revisão da literatura (Tabela 2) demonstrou que o número de pacientes envolvidos em cada estudo sobre paralisia facial e tratamento com toxina botulínica variou de um a 353, e a toxina botulínica utilizada foi toxina A onabotulínica e abobotulínica. A dose média utilizada em cada paciente variou de 2U a 120U, o intervalo de aplicação variou de aplicação única a 7,7 meses, com duração do efeito de dois a seis meses e tempo de seguimento de um mês a 11 anos.

CONCLUSÃO

A aplicação de toxina botulínica nos pacientes com seqüela de paralisia de Bell (aproximadamente 16% dos casos)² é uma terapia auxiliar para redução de sincinesia e de assimetrias faciais. Muitas vezes realizada por outras especialidades médicas, também é campo de atuação de dermatologistas, sendo necessários o estudo e o domínio da técnica para a segurança do paciente e a obtenção de resultados satisfatórios. ●

Agradecimentos

Aos pacientes do Ambulatório de Cosmiatria e Corretiva do Hospital Universitário Pedro Ernesto/Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

1. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1356-61.
2. Bulstrode NW, Harrison DH. The phenomenon of the late recovered Bell's palsy: treatment options to improve facial symmetry. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115(6):1466-71.
3. Mitchell BM, Bloom DC, Cohrs RJ, Gilden DH, Kennedy PG. Herpes simplex virus-1 and varicella-zoster virus latency in ganglia. *J Neurovirol*. 2003;9(2):194-204.
4. Kennedy PG. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy - a current assessment of the controversy. *J Neurovirol*. 2010;16(1):1-5.
5. Simpson LL. The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev*. 1981;33(3):155-88.
6. Hadlock TA, Greenfield LJ, Wernick-Robinson M, Cheney ML. Multimodality approach to management of the paralyzed face. *Laryngoscope*. 2006;116(8):1385-8.
7. Jowett N, Hadlock, TA. Contemporary Management of Bell Palsy. *Facial Plast Surg*. 2015;31(2):93-102.
8. Chua CN, Quhill F, Jones E, Voon LW, Ahad M, Rowson N. Treatment of aberrant facial nerve regeneration with botulinum toxin A. *Orbit*. 2004;23(4):213-18.
9. Finn JC. Botulinum toxin type A: fine-tuning treatment of facial nerve injury. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(2):133-7.
10. Borodic G, Bartley M, Slattery W, Glasscock M, Johnson E, Malazio C, et al. Botulinum toxin for aberrant facial nerve regeneration: double-blind, placebo-controlled trial using subjective endpoints. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(1):36-43.
11. Ito H, Ito H, Nakano S, Kusaka H. Low-dose subcutaneous injection of botulinum toxin type A for facial synkinesis and hyperlacrimation. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(4):271-4.
12. de Maio M, Bento RF. Botulinum toxin in facial palsy: an effective treatment for contralateral hyperkinesis. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):917-27.
13. Toffola ED, Furini F, Redaelli C, Prestifilippo E, Bejor M. Evaluation and treatment of synkinesis with botulinum toxin following facial nerve palsy. *Disabil Rehabil*. 2010;32(17):1414-8.
14. Álvaro MLN, Junyent J, Torrent L. Toxina botulínica y parálisis facial. Nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(4):277-81.
15. Terzis JK, Karypidis D. Therapeutic strategies in post-facial paralysis synkinesis in adult patients. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(6):925e-39e.
16. Sadiq SA, Khwaja S, Saeed SR. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy. *EYE*. 2012;26(11):1431-36.
17. Filipo R, Spahiu I, Covelli E, Nicastrì M, Bertoli GA. Botulinum toxin in the treatment of facial synkinesis and hyperkinesis. *Laryngoscope*. 2012;122(2):266-70.
18. Choi KH, Rho SH, Lee JM, Jeon JH, Park SY, Kim J. Botulinum toxin injection of both sides of the face to treat post - paralytic facial synkinesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(8):1058-63.
19. Monini S, de Carlo A, Biagini M, Buffoni A, Volpini L, Lazzarino AI, et al. Combined protocol for the treatment of secondary effects from facial nerve palsy. *Acta Otolaryngol* 2011;131(8):882-6.
20. Kim J. Contralateral botulinum toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis. *Otol Neurotol*. 2013;34(2):319-24.

21. Mendonça MCC, Lopes MGA, Siqueira RR, Oliveira FQ, Pascoal G, Gamonal ACC. Correction of facial asymmetries and dyskinesias with botulinum toxin type A. *Surg Cosmet Dermatol* 2014;6(3):221-4.
22. Pourmomeny AA, Asadi S, Cheatsaz A. Management of facial synkinesis with a combination of BTX-A and biofeedback: a randomized trial. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015;27(83):409-15.
23. Risoud M, Aljudaibi N, Duquennoy- Martinot V, Guerreschi P. Long - term sequelae treatment of peripheral facial paralysis with botulinum toxin type A: Repartition and kinetics of doses used. *Ann Chir Plast Esthét*. 2016; 61(1):10-15.
24. Salles AG, da Costa EF, Ferreira MC, Remigio AF, Moraes LB, Gemperli R. Epidemiologic Overview of Synkinesis in 353 Patients with Longstanding Facial Paralysis under Treatment with Botulinum Toxin for 11 Years. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):1289-98.
25. Remigio AFN, Salles AG, Faria JCM, Ferreira MC. Comparison of the efficacy of OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA at the 1:3 conversion ratio for the treatment of asymmetry after long-term facial paralysis. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(1):239-49.
26. Mandrini S, Comelli M, Dall'angelo A, Togni R, Cecini M, Pavese C, et al. Long-term facial improvement after repeated BoNT-A injections and mirror biofeedback exercises for chronic facial synkinesis: a case-series study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016;52(6):810-18.
27. Grassi Salles A. Reply: Epidemiologic overview of synkinesis in 353 patients with longstanding facial paralysis under treatment with botulinum toxin for 11 years. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(2):376e-80e.
28. Sahan A, Tamer F. Restoring facial symmetry through non - surgical cosmetic procedures after permanent facial paralysis: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017; 26(2): 41-42.
29. Neville C, Venables V, Aslet M, Nduka C, Kannan R. An objective assessment of botulinum toxin type A injection in the treatment of post-facial palsy synkinesis and hyperkynesis using the synkinesis assessment questionnaire. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017; 70(11): 1624-28.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Chan I Thien |  ORCID 0000-0002-3188-959X


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

Mairam Santos Steffen |  ORCID 0000-0003-1728-9640

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

Mariana Rita de Novaes Fernandes |  ORCID 0000-0003-1359-7187

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

Daniela Alves Pereira Antelo |  ORCID 0000-0001-8203-1772

Aprovação da versão final do manuscrito; 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:

Maria Claudia Almeida Issa¹
Diego Cerqueira Alexandre²
Aline Cairo Fassini¹
Camila de Oliveira Bento¹
Flávio Barbosa Luz¹
Enófi Aparecida Guedes Vilar¹

- ¹ Universidade Federal Fluminense - Niterói (RJ), Brasil.
² Hospital Naval Marcílio Dias - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Diego Cerqueira Alexandre
R. Pedro Ernesto, 60
Venda da Cruz
24110-680 Niterói (RJ), Brasil.
E-mail: diegocerqueira_dca@hotmail.com

Data de recebimento: 10/01/2019
Data de aprovação: 14/04/2019

Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense – Niterói (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de interesse: Nenhum



Nevo lipomatoso cutâneo superficial: apresentação incomum

Nevus lipomatosus cutaneus superficialis: unusual presentation

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131109>

RESUMO

O nevo lipomatoso cutâneo superficial é uma dermatose pouco frequente, na qual o tecido adiposo está presente de forma ectópica na derme. Esta condição é clinicamente dividida em duas variantes: clássica e solitária. A primeira caracteriza-se por pápulas ou nódulos macios, pedunculados, cerebriformes, do tom da pele ou amarelados, envolvendo principalmente a região pélvica. A última é observada como uma pápula solitária ou sésil. O tratamento com excisão cirúrgica é geralmente suficiente. O nevo lipomatoso cutâneo superficial pode estar associado a outras condições como, no nosso caso, a múltiplos lipomas.

Palavras-chave: Adipócitos; Derme; Lipoma; Nevo

ABSTRACT

Nevus lipomatosus cutaneus superficialis is an uncommon dermatosis in which the adipose tissue is present ectopically in the dermis. This condition is clinically divided into two variants: classical and solitary. The first is characterized by soft, pedunculated, cerebriform, skin-colored or yellowish papules or nodules, mainly involving the pelvic region. The latter is observed as a solitary or sessile papule. Treatment with surgical excision is usually enough. Nevus lipomatosus cutaneus superficialis may be associated with other conditions such as multiple lipomas, as in our case.

Keywords: Nevus; Dermis; Adipocytes; Lipoma

INTRODUÇÃO

Nevo lipomatoso cutâneo superficial (NLCS) é uma condição hamartomatosa rara e benigna, caracterizada pela presença de adipócitos maduros na derme. O NLCS é encontrado normalmente ao nascimento ou surge nas duas primeiras décadas de vida. Não há relatos de predileção por sexo nem de predisposição genética. Clinicamente, é classificado de duas formas. A forma clássica caracteriza-se por amontoados assintomáticos de pápulas ou nódulos macios, pedunculados, cerebriformes, de coloração do tom da pele a amarelada. As lesões podem coalescer em placas com superfície lisa, enrugada ou com textura de *peau d'orange*. Essa forma é usualmente encontrada na cintura pélvica, principalmente na região glútea, lombossacra e terço superior das coxas. A forma solitária de NLCS manifesta-se como uma pápula solitária ou sésil. Esta forma geralmente desenvolve-se durante a vida adulta e foi descrita em diferentes localizações: tronco inferior, joelho, axila, braço, orelha e couro cabeludo. O tratamento é realizado com a simples excisão cirúrgica. Por ser uma condição benigna, a sua remoção é realizada por motivos estéticos.¹⁻⁷

Algumas lesões, como angioqueratoma de Fordyce, máculas *café-au-lait* ou vitiligo-símile, hemangioma, carcinoma basocelular, hipertricosose sobre o nevo, lesões comedo-símile e lipoma, foram descritas concomitantemente ao NLCS.²⁻⁶ Entretanto, a raridade da associação de NLCS a lipomas na literatura e a exuberância na forma de apresentação do nosso paciente nos motivou à publicação.

REVISÃO DA LITERATURA

O NLCS é caracterizado pela presença de adipócitos maduros ectópicos na derme. A forma clássica, descrita por Hoffmann e Zurhelle em 1921, é caracterizada por nódulos ou pápulas da cor da pele ou amareladas, agrupadas, que não atravessam a linha mediana e podem seguir as linhas de Blaschko. Já estão presentes ao nascimento ou aparecem mais comumente até a segunda década de vida. As localizações mais frequentes são a cintura pélvica, região lombossacra, nádegas e coxas.^{2,3,4,8}

A forma solitária, descrita por Nikolowsky em 1950, consiste em uma lesão nodular única, com aparecimento mais tardio, geralmente ocorrendo após a terceira década de vida.⁹ A localização da forma solitária é muito variada, sendo descritas lesões em tronco inferior, clitóris, joelho, axila, braço, orelha e couro cabeludo. Esta forma também é referida como lipofibroma pedunculado. Não há relatos de histórico familiar ou predileção por sexo em nenhuma das variantes clínicas.¹⁰⁻¹²

Em alguns casos, o NLCS foi descrito ocorrendo simultaneamente com algumas lesões, como angioqueratoma de Fordyce, máculas *café-au-lait* ou vitiligo-símile, hemangioma, carcinoma basocelular, hipertricosose sobre o nevo e lesões comedo-símile.²⁻⁵ No entanto, a associação de nevo lipomatoso a lipomas foi relatada em apenas um estudo espanhol. Neste estudo, uma paciente feminina apresentou, aos 34 anos de idade, surgimento de nódulos amolecidos na fossa poplíteia, sendo a lesão central correspondente a nevo lipomatoso e as lesões periféricas correspondentes a lipomas.¹³

Histologicamente, o nevo cutâneo lipomatoso superficial é caracterizado por acúmulo de adipócitos maduros ectópicos na derme. Quando eles são escassos, apresentam distribuição perivascular com infiltrado linfomonocítico. Quando estão em maior número, essa relação não é tão clara e o limite entre derme e hipoderme torna-se pouco nítido. As fibras colágenas dérmicas encontram-se inalteradas, podendo estar desorganizadas ou com densidade aumentada. Já as fibras elásticas podem estar normais, aumentadas, reduzidas ou até mesmo ausentes. Também foi descrito um aumento de mucina na derme papilar e subpapilar. A epiderme encontra-se normal ou com acantose, podendo conter estruturas comedonianas.^{13,14} Os apêndices cutâneos não se encontram substituídos. Contudo, alguns casos de NLCS com anomalias pilosas têm sido descritos, como estruturas abortivas germinativas foliculares-símile, unidades pilosebáceas hipertróficas, fibrose perifolicular, fibrofoliculomas e hamartomas císticos foliculossebáceos.⁸

A patogênese do NLCS ainda não está determinada. Alguns autores sugeriram que se origina a partir de células precursoras de adipócitos localizadas ao redor dos vasos sanguíneos.¹⁵ Porém, em estudo com microscopia eletrônica, foram observados apenas lipócitos maduros dentro dos infiltrados mononu-

cleares perivascularares, não sendo evidenciados lipoblastos nem a transição de células mesenquimais para lipócitos.¹⁶

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica, que é instituída apenas para fins estéticos, dadas a benignidade da lesão e a possibilidade do aumento do seu tamanho. Degeneração maligna e recorrências são extremamente raras.¹⁻⁷

RELATO DO CASO

Homem de 33 anos apresentando quatro lesões nodulares assintomáticas, distribuídas em tronco e membros há dois anos, e uma lesão tumoral pedunculada, também assintomática, localizada no terço superior da face posterior da coxa direita. Esta última teve crescimento progressivo, tornando-se inestética. Sem história familiar de alterações semelhantes.

O exame dermatológico revelou quatro nódulos recobertos por pele normal, consistência macia, medindo de 2-6cm no maior diâmetro, localizados na região lombar à esquerda, nos antebraços direito e esquerdo e na face anterior da coxa direita (Figura 1). Uma lesão tumoral pedunculada, superfície lobulada, da cor da pele, com consistência fibrosa, medindo 6,5cm de comprimento e 3cm de diâmetro, localizada abaixo do sulco infraglúteo direito (Figura 2). Clinicamente, foram feitas as hipóteses de lipomas para as lesões nodulares do tronco e dos membros, e de nevo lipomatoso cutâneo superficial tipo solitário para a lesão pedunculada localizada abaixo do sulco infraglúteo direito. A lesão pedunculada e os nódulos, exceto o localizado no antebraço esquerdo (2cm), foram removidos cirurgicamente e confirmados pelo exame histopatológico (Figura 3).

O exame histopatológico da lesão pedunculada exuberante revelou a presença de tecido adiposo maduro na derme reticular com extensão à derme papilar, caracterizando o diagnóstico de nevo lipomatoso cutâneo superficial (Figura 4). Exames histopatológicos dos nódulos do tronco e membros apresentaram características semelhantes entre eles, revelando tecido adiposo maduro entremeado por alguns capilares congestos, compatível com lipoma (Figura 5).



FIGURA 1: Nódulo recoberto por pele normal, consistência macia, localizado no antebraço direito (lipoma)



FIGURA 2: Lesão tumoral pedunculada, superfície lobulada, da cor da pele, com consistência fibrosa, medindo 6,5cm de comprimento e 3cm de diâmetro, localizada abaixo do sulco infraglúteo direito

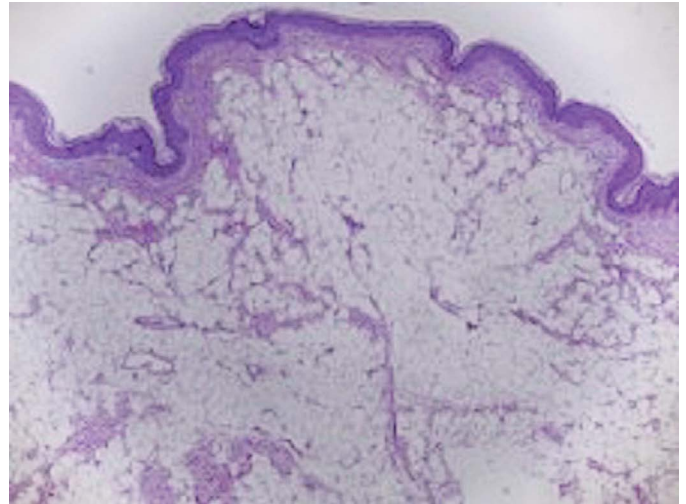


FIGURA 4: Presença de tecido adiposo maduro na derme reticular com extensão à derme papilar, caracterizando o diagnóstico de nevo lipomatoso cutâneo superficial (Hematoxilina & eosina, 40x)

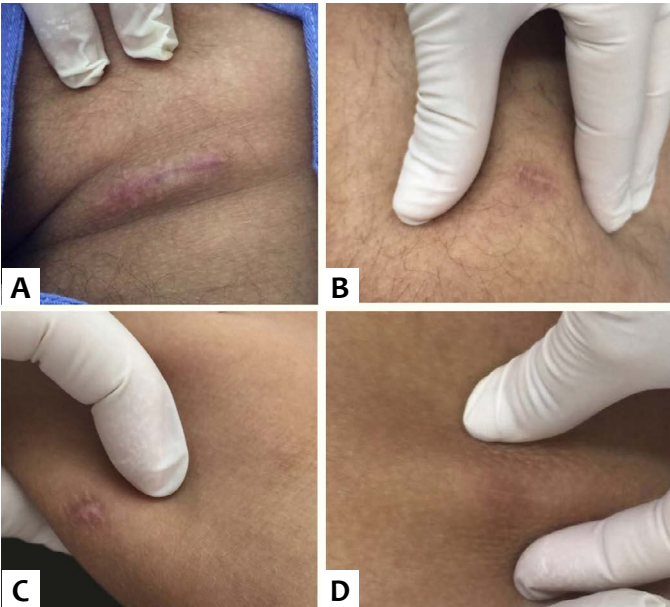


FIGURA 3: Cicatrizes pós-excisões cirúrgicas das lesões apresentadas. **A.** Nevo lipomatoso cutâneo superficial; face posterior de coxa direita. **B.** Lipoma; face anterior de coxa direita. **C.** Lipoma; face medial de antebraço esquerdo. **D.** Lipoma; região dorsal

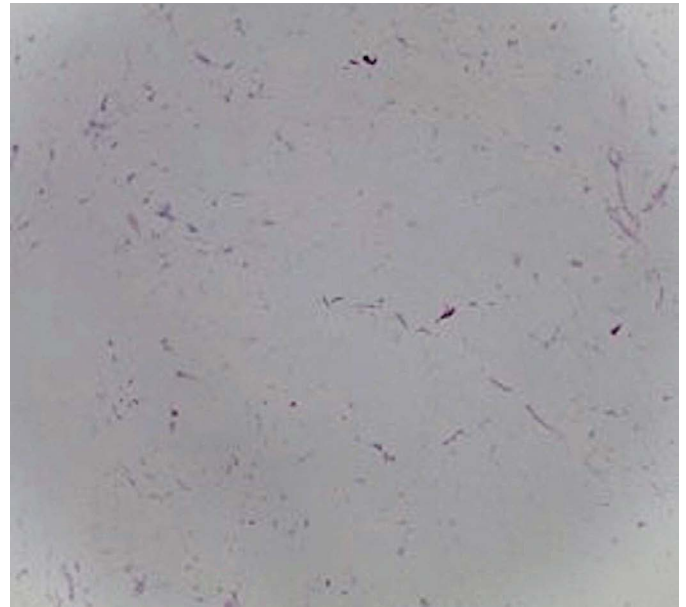


FIGURA 5: Tecido adiposo maduro entremeado por alguns capilares congestionados, corroborando o diagnóstico de lipoma (Hematoxilina & eosina, 40x)

DISCUSSÃO

O nevo lipomatoso cutâneo superficial pode estar presente desde o nascimento ou pode aparecer após a terceira década de vida. Quando presente desde o nascimento - forma clássica -, localiza-se tipicamente na região pélvica e nos membros inferiores. Na forma solitária, que se inicia após a terceira década de vida, surge como lesão única e pedunculada e tem localização muito variada. No caso relatado, o paciente apresentou a forma solitária do nevo lipomatoso cutâneo superficial, entretanto com localização na área típica da forma clássica. Em concordância com a literatura, o mesmo não apresentava histórico familiar.¹⁻⁷

Há alguns relatos na literatura que mostram a associa-

ção do NLCS com outras alterações dermatológicas, como por exemplo: angioqueratoma de Fordyce, máculas *café-au-lait* ou vitiligo-símile, hemangioma, carcinoma basocelular, hipertricose sobre o nevo e lesões comedo-símile.²⁻⁵ Todavia, pouco se sabe da concomitância desse tipo de nevo com lipomas. Até o presente momento, apenas um caso foi relatado demonstrando essa associação.¹³ Nosso relato assemelha-se ao caso relatado anteriormente, porém diferindo na localização das lesões. Os lipomas e o nevo lipomatoso do nosso paciente encontravam-se em sítios distantes do corpo.

Apesar do seu caráter benigno, muitos pacientes desejam retirar a lesão. No nosso caso, o paciente procurou o Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense para a remoção cirúrgica de uma lesão com apresentação incomum e exuberante. O resultado estético após a cirurgia foi considerado muito bom pelos médicos e pelo paciente (Figura 3A).

REFERÊNCIAS

- Hoffmann EG, Zurhelle E. Uber einen. Naevus lipomatodes cutaneous superficialis der linken glutaalgegend. Arch Derm Syph 1921;130:327-33
- Dhamija A, Meherda A, D'Souza P, Meena RS. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis: An unusual presentation. Indian Dermatol Online J. 2012;3(3):196-8.
- Goyal M, Wankhade VH, Mukhi JI, Singh RP. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis - a rare hamartoma: report of two cases. J Clin Diagn Res. 2016;10(10):WD01-2.
- Das D, Das A, Bandyopadhyay D, Kumar D. Huge nevus lipomatosus cutaneous superficialis on back: an unusual presentation. Indian J Dermatol. 2015;60(3):296-7.
- Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Jamadar NS. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis: an unusual presentation. Dermatol Online J. 2010;16(7):12.
- Turan E, Yesilova Y, Uçmak D, Türkçü G, Çelik ÖI, Gürel MS. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis associated with nevus sebaceous of Jadassohn. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2014;80(2):194.
- Bhushan P, Thatte SS, Singh A. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis: a report of two cases. Indian J Dermatol. 2016;61(1):123.
- Bancalari E, Martínez-Sánchez D, Tardío JC. Nevus lipomatosus superficialis with a folliculosebaceous component: report of 2 cases. Patholog Res Int. 2011;2011:105973.
- Nikolowski W. Uber Naevus lipomatodes cutaneous superficialis (Hoffman-Zurhelle). Derm Wschr. 1950;122:735-42.
- Hattori R, Kubo T, Yano K, Tanemura A, Yamaguchi Y, Itami S, et al. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis of the clitoris. Dermatol Surg. 2003;29(10):1071-2.
- Kaw P, Carlson A, Meyer DR. Nevus lipomatosus (pedunculated lipofibroma) of the eyelid. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2005;21(1):74-6.
- Moss C, Shahidullah H. Nevi and other developmental defects. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 18.1.
- Villaverde RR, Melguizo JB, Sánchez MCM, Solano JL, Sintes RN. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis: coexistence with lipoma. Med cután ibero-lat-am. 2002;30(1):35-38.
- Das JK, Sengupta S, Gangopadhyay AK. Nevus lipomatosus superficialis over neck, an atypical site. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72(1):66-7.
- Jones EW, Marks R, Pongsehirum D. Naevus superficialis lipomatosus. A clinical and pathological report of twenty cases. Br J Dermatol. 1975;93(2):121-33.
- Dotz W, Prioleau PG. Nevus lipomatosus cutaneous superficialis. A light and electron microscopic study. Arch Dermatol. 1984;120(3):376-9.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de nevo lipomatoso cutâneo superficial pode ser difícil, devido à raridade e às diferentes formas de apresentação. Existem alguns relatos das associações de NLCS a outras alterações dermatológicas. Contudo, a concomitância com lipomas foi descrita apenas em um caso anterior. Relatamos esse caso pela sua peculiaridade e exuberância bem como por sua associação aos múltiplos lipomas.●

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Maria Claudia Almeida Issa |  ORCID 0000-0003-1031-7370

Acompanhamento clínico do paciente e supervisão, orientação e correção do manuscrito.

Diego Cerqueira Alexandre |  ORCID 0000-0001-9078-5566

Estruturação do manuscrito.

Aline Cairo Fassini |  ORCID 0000-0002-9523-9342

-Acompanhamento clínico e estruturação do manuscrito.

Camila de Oliveira Bento |  ORCID 0000-0002-4607-1432

Acompanhamento clínico e estruturação do manuscrito.

Flávio Barbosa Luz |  ORCID 0000-0001-5454-8950

Acompanhamento cirúrgico do paciente e supervisão, orientação e correção do manuscrito.

Enoi Aparecida Guedes Vilar |  ORCID 0000-0001-8069-2104

Análise histopatológica dos achados.

Relato de caso

Autores:

Heloísa Del Castanhel Ubaldo¹
 Marcos Noronha Frey¹
 Gerson Dellatorre²

¹ Serviço de Dermatologia, Hospital Santa Casa de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

² Ambulatório de Oncologia Cutânea/Cirurgia Micrográfica de Mohs, Serviço de Dermatologia, Hospital Santa Casa de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência:

Heloísa Del Castanhel Ubaldo
 Praça Rui Barbosa, 245
 Secretaria da Dermatologia
 Centro
 80010-030 Curitiba (PR), Brasil.
 E-mail: hcastanhel@hotmail.com

Data de recebimento: 19/12/2018

Data de aprovação: 10/04/2019

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital Santa Casa de Curitiba - Curitiba (PR), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Emprego do retalho de avanço em ilha (V-Y) na reconstrução labial após cirurgia micrográfica de Mohs: relato de três casos

Use of island advancement flap (V-Y) in lip reconstruction after Mohs micrographic surgery: report of three cases

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131220>

RESUMO

A reconstrução labial após exérese de tumores é desafiadora, pois os resultados devem ser funcionais e cosméticos. Neste contexto, a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é importante ao garantir máxima preservação tecidual, com menores taxas de recorrência e possibilidade de reconstruções menos complexas. Relatamos três casos de tumores labiais tratados com cirurgia de Mohs, cuja reconstrução foi realizada com retalhos de avanço em ilha (V-Y). Discute-se a relevância do correto manejo deste tipo de tumor, destacando-se o emprego da cirurgia de Mohs e do retalho de avanço em V-Y, que proporcionam resultados estéticos e funcionais satisfatórios.

Palavras-Chave: Neoplasias labiais; Cirurgia de Mohs; Retalhos cirúrgicos

ABSTRACT

Lip reconstruction after tumor excision is challenging because the results must be functional and cosmetic. In this context, Mohs micrographic surgery (MMS) is essential in ensuring maximum tissue preservation, with lower recurrence rates and the possibility of less complicated reconstructions. We report three cases of lip tumors treated with Mohs surgery, whose reconstruction was performed with island advancement flaps (V-Y). The relevance of the correct management of this type of tumor is discussed, highlighting the use of Mohs surgery and V-Y advancement flap, which provide satisfactory aesthetic and functional results.

Keywords: Lip neoplasms; Mohs surgery; Surgical flaps

INTRODUÇÃO

A reconstrução labial de defeitos cirúrgicos acometendo a pele e o vermelhão é desafiadora, considerando-se o impacto que pode ser causado por resultados funcionais e cosméticos desfavoráveis.^{1,2,3} O controle de margens cirúrgicas, obtido por meio de cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), auxilia no alcance de melhores resultados, propiciando máxima preservação tecidual aliada a menores taxas de recorrência e à possibilidade de reconstruções cirúrgicas de menor complexidade.^{1,3}

Relatamos três casos de neoplasias malignas labiais, cujo tratamento cirúrgico foi realizado com CMM e a reconstrução, por meio de retalho de avanço em ilha (V-Y).

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente feminina, com carcinoma basocelular (CBC) nodular no centro do lábio superior, com 0,5cm de diâmetro, envolvendo o filtro e o vermelhão (Figura 1A). O reparo foi realizado por subunidades anatômicas com duplo retalho de avanço em V-Y (Figuras 1B e 2A). O seguimento clínico de três meses demonstra a manutenção das características anatômicas e funcionais (Figura 2B).

Caso 2: Paciente feminina, com CBC nodular e ulcerado na porção esquerda do lábio superior, com 0,8cm em sua maior extensão, acometendo filtro e vermelhão (Figura 3A). Após margens livres no segundo estágio da CMM (Figura 3B), o reparo foi realizado com duplo retalho de avanço em V-Y, cutâneo e de mucosa (Figura 4). O seguimento clínico de quatro meses (Figura 5) demonstra a preservação das características anatômicas e funcionais.

Caso 3: Paciente masculino, apresentando carcinoma espinocelular (CEC) invasor bem diferenciado em região central do lábio inferior, com 1cm de diâmetro e acometimento exclusivo do vermelhão (Figura 6A). Após a CMM (Figura 6B), o reparo foi realizado com retalho de avanço em V-Y de mucosa labial (Figura 7A). No seguimento clínico de nove meses (Figura 7B), evidenciam-se resultados cosméticos e funcionais satisfatórios.

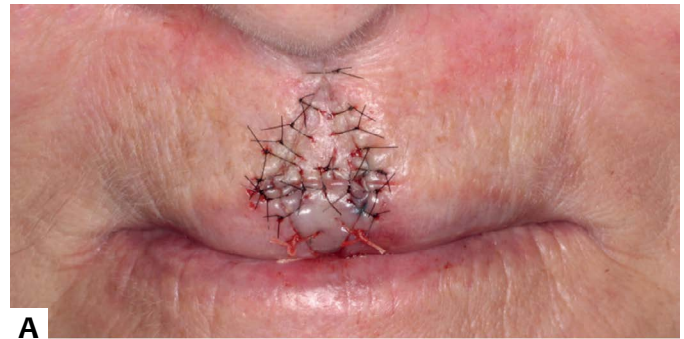


FIGURA 2: CASO 1 – 2A: Retalhos posicionados e suturados. **2B:** Aspecto pós-operatório de três meses



FIGURA 1: CASO 1 – 1A: Carcinoma basocelular demarcado em região labial, acometendo lábio cutâneo (incluindo filtro) e vermelhão labial. **1B:** Defeito cirúrgico final após margens livres na CMM, com o desenho do duplo retalho em V-Y



FIGURA 3: CASO 2 – 3A: Carcinoma basocelular em porção esquerda do lábio superior, acometendo lábio cutâneo e vermelhão. **3B:** Defeito cirúrgico após margens livres no terceiro estágio da CMM

DISCUSSÃO

A reconstrução de defeitos cirúrgicos que envolvem a região labial, sobretudo aqueles que incluem o vermelhão, é tecnicamente complexa.^{4,5} Devido ao limitado tecido de reserva da região, há uma potencial distorção da simetria facial e prejuízos nas funções de fala, de alimentação e de expressões faciais,^{1,3,4} o que deve ser considerado pelo cirurgião no planejamento deste tipo de intervenção.

O emprego da CMM nestes casos assume papel importante. O controle de margens cirúrgicas propiciado pela técnica minimiza o sacrifício de tecidos saudáveis adjacentes ao tumor e permite a disponibilização de mais tecido para as reconstruções.³

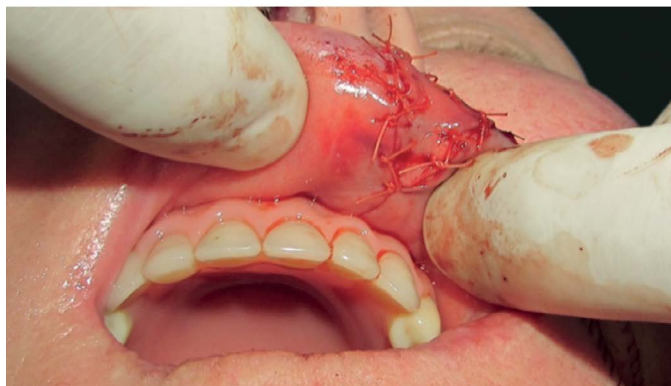


FIGURA 4: Caso 2 – Retalhos posicionados e suturados



FIGURA 5: CASO 2 – Aspecto pós-operatório de quatro meses

A CMM também garante excelentes taxas de cura a longo prazo,³ o que evita reabordagens nesta área crítica.

Dispõe-se de algumas opções de fechamento para defeitos cirúrgicos da região labial. A sutura primária linear pode ser considerada quando a ferida operatória for particularmente pequena, ou, no caso do filtro, quando corresponder a menos da

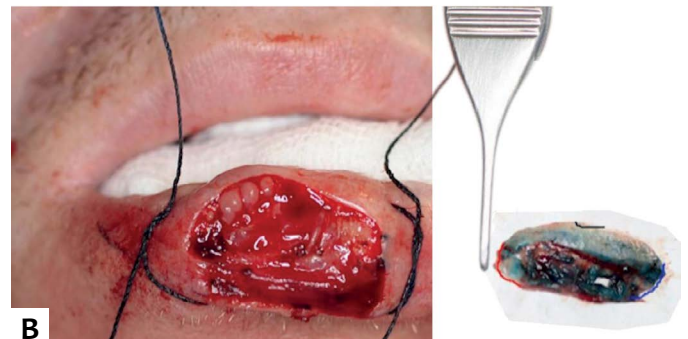
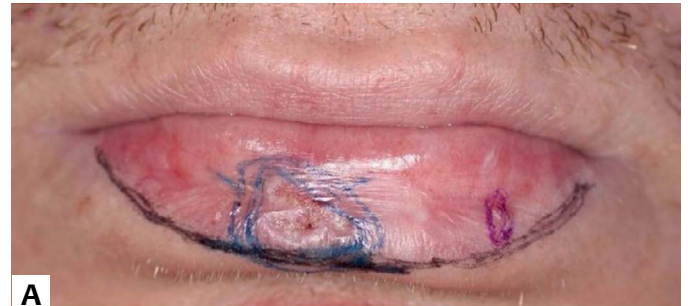


FIGURA 6: Caso 3 – A: Demarcação da lesão em vermelhão labial. B: Defeito cirúrgico após margens livres na CMM



FIGURA 7: CASO 3 – A: Retalho de avanço V-Y de mucosa posicionado e suturado. B: Aspecto pós-operatório de nove meses

metade da largura deste.^{3,4} Os retalhos de rotação também contemplam feridas operatórias pequenas, devido a potenciais alterações anatômicas nesta área tão limitada.³ Enxertos de espessura total podem ser utilizados, estando indicados para tratamento de grandes defeitos, com melhores resultados quando posicionados de forma a ocupar toda uma subunidade cosmética.³ Até mesmo o fechamento por segunda intenção pode ser considerado na área côncava do filtro, mas a contração cicatricial de grandes feridas nesta área pode evoluir com quadro de eclábio.³ Como, de modo geral, os defeitos cirúrgicos labiais costumam apresentar um tamanho intermediário entre os citados, a correção por meio destas técnicas pode resultar em microstomia, miniaturização do vermelhão e potencial alteração do contorno natural do lábio.⁴

O retalho de avanço em V-Y é uma excelente opção para tratamento de defeitos cirúrgicos labiais, uma vez que recruta tecidos de características como textura, espessura, coloração e inclusive fotodano muito semelhantes,^{2,4} mantendo também o padrão de subunidades cosméticas faciais. Particularmente, a possibilidade de correção de defeitos do lábio superior que envolvem o filtro, considerados ainda mais complexos devido às características de contorno do arco do cupido,⁶ evidencia a aplicabilidade desta técnica, como observado no primeiro caso. Também destacamos a manutenção do contorno labial, esteticamente relevante, observada nos três casos.

No caso 1, a área a ser corrigida incluiu a porção central do lábio superior e também o filtro; foram realizados dois retalhos de avanço em ilha projetados de forma perpendicular ao bordo labial – um contendo pele e o outro, mucosa. No caso 2, o defeito na porção esquerda do lábio superior também incluiu pele e mucosa; sua correção necessitou de dois retalhos de avanço em V-Y: o primeiro, cutâneo, lateral ao lábio; o segundo, de mucosa labial, que foi projetada de forma perpendicular e ascendente a fim de manter a linha anatômica do bordo do vermelhão. No caso 3, em que somente o vermelhão foi acometido, foi realizado avanço único de mucosa. Em todos os casos, o seguimento clínico evidenciou resultados cosméticos e funcionais satisfatórios.

CONCLUSÃO

O retalho de avanço em V-Y deve ser lembrado no planejamento de reparos cirúrgicos que acometem a região labial, destacando-se a importância da associação deste à CMM, que proporciona segurança pelo controle de margens, além dos resultados estéticos e funcionais satisfatórios. ●

REFERÊNCIAS

- Huilgol SC, Ma JHY, Hills RJ. Double island pedicle or V-Y flap repair for partial-thickness combined defects of the cutaneous and mucosal lip. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1198-203.
- Griffin GR, Weber S, Baker SR. Outcomes following V-Y advancement flap reconstruction of large upper lip defects. *Arch Facial Plast Surg*. 2012;14(3):193-7.
- Kaufman AJ, Grekin RC. Repair of central upper lip (philtral) surgical defects with island pedicle flaps. *Dermatol Surg*. 1996;22(12):1003-7.
- Zeitouni NC, Ang JM, Weyer CW, Krunic AL. Horizontally Opposed V-Y Advancement Flaps for Surgical Reconstruction of Central Upper Lip Defects. *J Craniofac Surg*. 2017;28(2):578-9.
- Pepper JP, Baker SR. Local flaps: Cheek and lip reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013;15(5):374-82.
- Paniker PU, Mellette JR. A simple technique for repair of Cupid's bow. *Dermatol Surg*. 2003; 29(6):636-40.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Heloísa Del Castanhel Ubaldo |  ORCID 0000-0001-5828-4948

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.

Marcos Noronha Frey |  ORCID 0000-0003-3914-2586

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.

Gerson Dellatorre |  ORCID 0000-0002-9657-0002

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.

Relato de caso

Autores:

Leonardo Rotolo Araújo¹
Joaquim Mesquita Filho¹
Guillermo Loda¹

¹ Departamento de Cirurgia Dermatológica, Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Leonardo Rotolo Araújo
R. Santa Luzia, 206 - Centro
20020-022 Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
E-mail: leonardo3h@hotmail.com

Data de recebimento: 02/05/2019

Data de aprovação: 01/07/2019

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

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum.



Rejuvenescimento com *lifting* da região cervical e zetaplastia

Rejuvenation with cervical lifting and zetaplasty

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191131410>

RESUMO

A aparência do pescoço é um dos indicadores da idade biológica de uma pessoa. A ritidoplastia convencional tem sido o tratamento padrão para correção do envelhecimento cervical. Alguns pacientes, especialmente homens, apresentam alterações evidentes no pescoço, com excesso de pele e/ou gordura na região cervical anterior, porém com pouca flacidez do rosto. O *lifting* cervical, associado à zetaplastia, é uma opção cirúrgica à ritidoplastia e trata o excesso de pele, gordura e bandas platísmias. Pode ser realizado sob anestesia local, apresentando baixa morbidade, rápida recuperação e alto nível de satisfação.

Palavras-chave: Ritidoplastia; Rejuvenescimento; Cervicoplastia; Pescoço

ABSTRACT

Neck appearance is one of the indicators of a person's biological age. Conventional rhytidoplasty has been the standard treatment for correction of cervical aging. Some patients, especially men, show evident changes in the neck, with excess skin and/or fat in the anterior cervical region, but with little flaccidity of the face. Cervical facelift, combined with zetaplasty, is a surgical option for rhytidoplasty and treats excess skin, fat, and platysma bands. It can be performed under local anesthesia, presenting low morbidity, rapid recovery, and high level of satisfaction.

Keywords: Rhytidoplasty; Rejuvenation; Cervicoplasty; Neck

INTRODUÇÃO

A aparência do pescoço é um dos indicadores mais verdadeiros da idade biológica de uma pessoa. Com o processo de envelhecimento, esta região perde a sua forma e contorno naturais devido ao acúmulo de gordura no submento, formação de bandas platísmias, frouxidão e excesso de pele.¹

Os tratamentos visam restaurar o pescoço para uma aparência jovem, caracterizada pela borda mandibular bem definida, cartilagem tireoidiana visível, borda anterior do músculo esternocleidomastoideo bem demarcada e ângulo cervicomentoniano entre 105 e 120 graus.¹ As opções terapêuticas não cirúrgicas ganharam popularidade na última década. Entretanto, os benefícios a longo prazo são limitados e pouco eficazes para o tratamento do excesso de pele cervical.²

O *lifting* facial e de pescoço (ritidoplastia) com incisão periauricular tem sido a opção cirúrgica mais tradicional para o tratamento do envelhecimento do terço inferior da face e região cervical.² Contudo, trata-se de cirurgia invasiva, com tempo

longo de recuperação e custo elevado. Um número crescente de pacientes, em particular a população masculina e idosa, apresenta flacidez e excesso de pele mais evidente no pescoço do que na face, condição denominada “turkey neck – pescoço de peru”.³

Diversas técnicas cirúrgicas de *lifting* de pescoço com excisão direta de pele foram descritas para tratar esta condição. A técnica original consistia em realizar uma excisão em “T” (Figura 1) na região submentoniana, sendo opção para pacientes com discreto excesso de pele e gordura. Para os casos moderados a graves, o *lifting* de pescoço com zetaplastia alcança resultados superiores e surge como opção ideal. A zetaplastia aumenta a definição do ângulo cervicomentoniano devido à maior constrição do pescoço e ajuda a melhorar o resultado funcional e estético da cicatriz cervical resultante.⁴

O *lifting* de pescoço com excisão direta e zetaplastia é adequado para pacientes com flacidez do pescoço, com ou sem gordura submentoniana, que não desejam se submeter à ritidoplastia tradicional ou que apresentam contraindicação para esse procedimento. Pode ser realizado sob anestesia local, apresentando baixa morbidade cirúrgica, rápida recuperação e alto nível de satisfação do paciente e cirurgião.⁴

TÉCNICA CIRÚRGICA

Com o paciente sentado, é realizado pinçamento do excesso de pele na região anterior do pescoço (Figura 2A) e marcada uma elipse (fuso) vertical na linha média, com ápice no sulco submentoniano e extensão inferior abrangendo toda a pele redundante. O diâmetro da elipse é marcado conservadoramente.

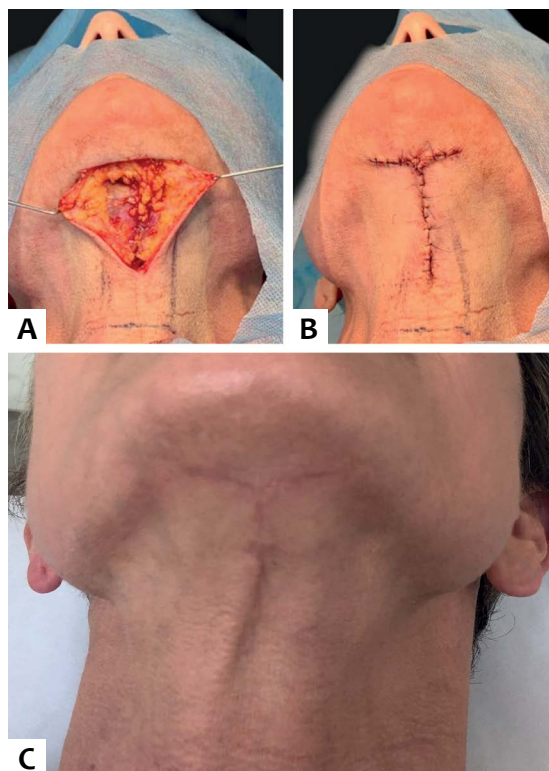


FIGURA 1: A. Exposição do músculo platísmo após excisão direta de pele B. Pós-operatório imediato do *lifting* de pescoço com excisão direta em “T”

Em seguida, o nível do novo ângulo cervicomentoniano é marcado com uma linha horizontal, aproximadamente ao nível do osso hioide. Caso seja necessária a lipoaspiração de submento, são marcados os seguintes limites: borda inferior da mandíbula superiormente, cartilagem tireoide ou fúrcula externa inferiormente e borda anterior do músculo esternocleidomastoideo lateralmente (Figura 2B).

Após antisepsia local, realiza-se infiltração subcutânea de solução anestésica tumescente com soro fisiológico 0,9%, lidocaína 1% e adrenalina 1:100.000. Nos indivíduos com excesso de gordura cervical, é realizada lipoaspiração da gordura pré-platísmal (acima do platísmo), utilizando-se cânulas de 3mm de diâmetro acopladas a aspirador ou seringa de 20ml ou 60ml.

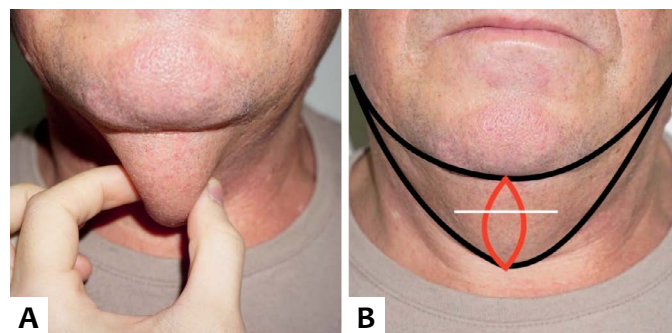


FIGURA 2: A. Pinçamento do excesso de pele na região anterior do pescoço B. Marcação pré-operatória: elipse vertical (vermelha), novo ângulo cervicomentoniano (branco) e limites da lipoaspiração (preto)

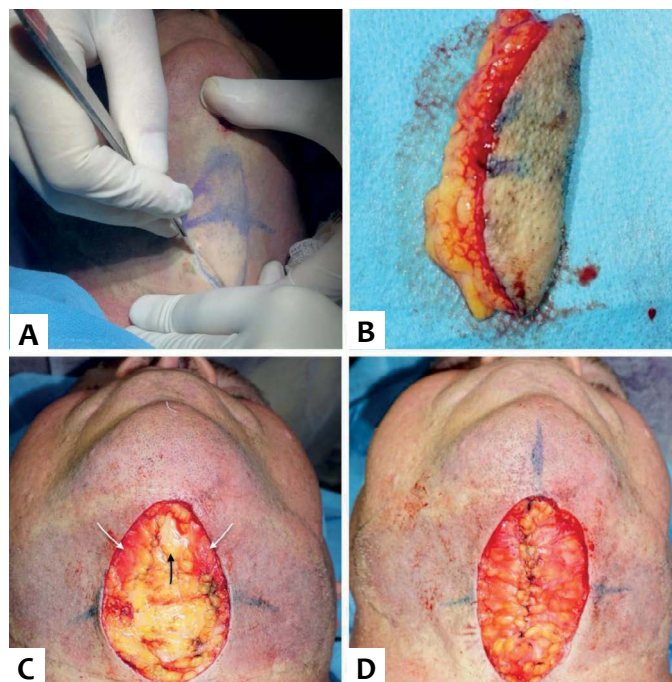


FIGURA 3: A. Incisão até o nível do músculo platísmo B. Espécime de pele e gordura pré-platísmal removidos em bloco C. Defeito cirúrgico após excisão. Nota-se decussação das fibras anteriores do músculo platísmo (setas brancas) e exposição da gordura subplatísmal (seta preta) D. Platísmoplastia: sutura contínua das bordas mediais do músculo com fio mononylon 3-0

Posteriormente, realiza-se incisão de pele e tecido celular subcutâneo até o músculo platisma. O excesso de pele/gordura pré-platimal é removido “em bloco”, o que expõe o músculo platisma (Figuras 3A, B e C). Tendo em vista que a lipoaspiração só remove a gordura pré-platimal, nos casos em que há acúmulo extremo de tecido adiposo (obesos mórbidos), pode ser efetuada lipectomia direta da gordura subplatimal (localizada entre o platisma e os ventres anteriores dos músculos digástricos). A sua remoção, se necessária, contribuirá para melhora do contorno e forma do pescoço, tornando-o mais côncavo. A remoção excessiva da gordura subplatimal deve ser evitada, pois pode causar um resultado inestético denominado “pescoço de cobra”.

A maioria dos pacientes com envelhecimento cervical também apresenta flacidez e/ou divisão das bordas mediais do músculo platisma. Sendo assim, geralmente é realizada a platismoplastia (Figura 3D). Consiste na aproximação e sutura das bordas mediais do músculo com pontos simples ou contínuo e fio *mononylon* 3-0. Ajuda a reverter a frouxidão do platisma e proporcionar um melhor efeito *tightening* do pescoço. Antes da plicatura das bordas, pode ser removida uma porção de platisma da linha média, o que permite uma aproximação mais firme.

Após o término do tratamento da gordura pré-platimal, platisma e, se necessário, da gordura subplatimal, realiza-se a zetaplastia. Inicialmente, deve-se descolar no plano subcutâneo as laterais do pescoço. Então, o defeito cirúrgico é temporariamente fechado em uma linha vertical. A marcação do ângulo cervicomentoniano é novamente verificada e usada como o ramo central da zetaplastia. Duas linhas oblíquas de 2cm e 60 graus são

desenhadas (Figura 4A). Removem-se as suturas temporárias e é feita incisão e transposição dos dois retalhos (Figura 4B).

Por fim, a ferida cirúrgica é suturada com pontos intradérmicos 4-0 poliglactina 910 nas camadas profundas e sutura contínua com fio *mononylon* 5-0 na camada superficial. A zetaplastia resultante encontra-se na linha cervical/ângulo cervicomentoniano desenhado no pré-operatório (Figura 4C).

Um curativo compressivo e uma faixa são colocados para evitar hematomas. O paciente é reavaliado após 24 horas para a troca do curativo, e as suturas são removidas em sete a 10 dias.

DISCUSSÃO

A melhora importante da região cervical já pode ser observada no pós-operatório imediato. A fotografia do pós-opera-



FIGURA 5: A. Pré-operatório, masculino, 53 anos, com excesso de pele e gordura cervical, visão frontal. B. Pós-operatório de três meses após *lifting* de pescoço com excisão direta, zetaplastia, platismoplastia e lipoaspiração de submento

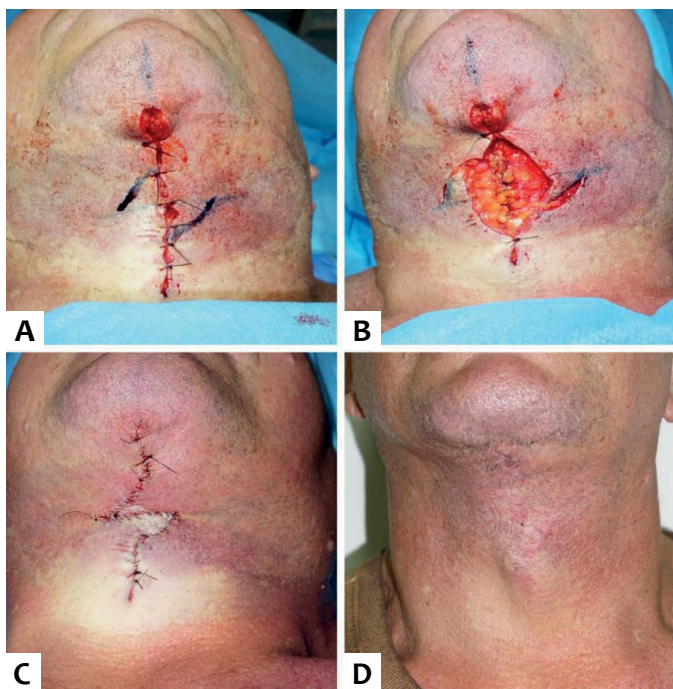


FIGURA 4: A. Sutures temporárias com pontos simples e marcação dos dois ramos da zetaplastia a 60 graus do ângulo cervicomentoniano/linha cervical. B. As incisões da zetaplastia após a remoção das suturas temporárias. C. Pós-operatório imediato: transposição dos ramos da zetaplastia e sutura contínua. D. Pós-operatório de três meses com cicatriz em “Z” pouco visível

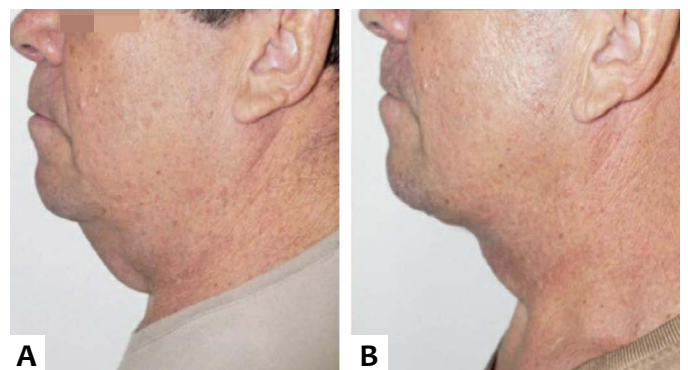


FIGURA 6: A. Pré e B. Pós-operatório de três meses, visão lateral esquerda



FIGURA 7: A. Pré e B. Pós-operatório de três meses, visão oblíqua direita

tório de três meses exibe um resultado excelente (Figuras 5, 6, 7 e 8.). Os três pacientes exemplificados relataram alto nível de satisfação com o resultado final, além de julgar que a melhora estética do pescoço excede a cicatriz resultante.

A técnica de *lifting* de pescoço associada à zetaplastia foi originalmente descrita por Cronin e Biggs em 1971 para o tratamento de homens com flacidez cervical e aparência de “turkey neck”. Surgiu como alternativa ao *lifting* facial tradicional e pode ser indicada para qualquer paciente, inclusive mulheres, que apresente excesso de pele do pescoço, bandas platismais aparentes, gordura submentoniana e que esteja disposto a aceitar um rejuvenescimento isolado do pescoço em troca de uma cicatriz discreta em “Z”.³

Os aspectos negativos da técnica descrita incluem a presença da cicatriz visível e pouca melhora do *jowl*, pois apenas o



FIGURA 8: A. Pré e B. Pós-operatório de um mês de paciente masculino, 45 anos, com excesso de pele cervical, visão lateral direita

pescoço é tratado. Normalmente, as cicatrizes na região anterior cervical ficam bem camufladas. A porção superior (acima da cartilagem tireoide) geralmente não é vista no dia a dia, a menos que o paciente realize o movimento de extensão do pescoço, e a porção inferior visível normalmente é pouco evidente.⁴ Pode ocorrer hipertrofia, e Miller relatou essa complicação em 12 dos 74 pacientes operados.⁵ O eritema melhora com o tempo ou com sessões de luz intensa pulsada. A zetaplastia permite que a cicatriz vertical resultante fique menos visível, mais camuflada e com menor risco de contratatura. Outras complicações, como hematoma expansivo e necrose, são raras.⁴

A técnica também pode ser utilizada concomitantemente à ritidoplastia em pacientes com grave excesso de pele cervical ou com recidiva da flacidez após a cirurgia. Embora não seja tão abrangente quanto um *lifting* de face e pescoço convencional, a cirurgia, a anestesia, a recuperação e o custo são marcadamente menores. Como em qualquer procedimento cirúrgico, é necessário entender os benefícios e desvantagens desta técnica e observar que ela não é aplicável a todos os pacientes, mas sim a um grupo específico de indivíduos.³

CONCLUSÃO

O *lifting* de pescoço com a técnica de excisão direta e zetaplastia é um procedimento que atinge alto nível de satisfação do paciente, do cirurgião e pode ser uma alternativa à ritidoplastia convencional. ●

REFERÊNCIAS

1. Ellenbogen R, Karlin JV. Visual criteria for success in restoring the youthful neck. *Plast Reconstr Surg.* 1980; 66(6):826-37.
2. Joseph JH. Nonsurgical neck laxity correction. *Clin Plast Surg.* 2014;41(1):7-9.
3. Cronin TD, Biggs TM. The T-Z-plasty for the male “turkey gobbler” neck. *Plast Reconstr Surg* 1971;47(6):534-38.
4. Biggs TM, Steely RL. The male neck and T-Z-plasty: 28 years later. *Aesthetic Surg J.* 2000;20(1):31-4.
5. Miller TA. Excision of redundant neck tissue in men with platysma plication and Z plasty closure. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(1):304-13.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Leonardo Rotolo Araújo | ORCID 0000-0003-0481-8224

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.

Joaquim Mesquita Filho | ORCID 0000-0001-6047-0205

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

Guillermo Loda | ORCID 0000-0003-0511-0025

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



Surgical & Cosmetic Dermatology

Julho / Agosto / Setembro 2019

Impresso em Outubro 2019