



Uso de tecnologias a laser e luz intensa pulsada no tratamento da ocronose exógena: uma revisão da literatura

Use of laser technologies and intense pulsed light in the treatment of exogenous ochronosis: a literature review

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130002>

RESUMO

A ocronose exógena é um quadro de hiperpigmentação cutânea por acúmulo de substâncias derivadas de fenol na pele ou mucosas, sem acometimento de outros tecidos. Ocorre, principalmente, por uso de clareadores, sendo mais frequente a hidroquinona como despigmentante. As lesões apresentam difícil tratamento, sendo resistentes a diversas abordagens. Por vezes, é necessário utilizar tecnologias com laser ou luz intensa pulsada para atingir algum grau de melhora. O presente trabalho realizou revisão de literatura entre janeiro de 1990 e julho de 2020, organizando publicações acerca do uso destas tecnologias na ocronose exógena.

Palavras-chaves: Hiperpigmentação; Lasers; Ocronose; Terapia de luz pulsada intensa

ABSTRACT

Exogenous ochronosis is a cutaneous hyperpigmentation condition caused by the accumulation of substances derived from phenol on the skin or mucous membranes without affecting other tissues. It occurs mainly due to the use of bleaching agents, most frequently hydroquinone. The lesions are difficult to treat, being resistant to several approaches. Sometimes it's necessary to use laser technologies or intense pulsed light to achieve some degree of improvement. The present work consists of a literature review of publications on these technologies in exogenous ochronosis from January 1990 to July 2020.

Keywords: Hyperpigmentation; Intense pulsed light therapy; Lasers; Ochronosis

Artigo de Revisão

Autores:

Pedro de Freitas Silva Torraca¹

Estela Mari Sandini¹

Tania Christina Marchesi de Freitas¹

¹ Serviço de Dermatologia, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS), Brasil.

Correspondência:

Pedro de Freitas Silva Torraca

Email: pftorraca@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 24/03/2021

Decisão final: 22/06/2021

Como citar este artigo: Torraca PFS, Sandini EM, Freitas TCM. Uso de tecnologias a laser e luz intensa pulsada no tratamento da ocronose exógena: uma revisão da literatura. *Surg Cosmet Dermatol.* 2021;13:e20210002.



INTRODUÇÃO

É descrita como ocronose exógena (OE) a condição de hiperpigmentação de pele e mucosas por depósitos de substâncias derivadas do fenol, mais comumente após uso de cremes clareadores contendo hidroquinona, resorcinol tópico ou uso intramuscular ou oral de antimaláricos.^{1,2,3,4} Em contraste com a ocronose endógena, oriunda da deposição de ácido homogentísico em partes moles e tecidos internos, a ocronose exógena não apresenta acometimento destes locais. Considerada incomum⁵, a OE apresenta incidência moderada na África do Sul⁶, com relatos isolados na Ásia, África e América Latina em pacientes com ascendência hispânica e fototipos altos.^{7,8,9}

A OE recebeu tal nomenclatura em 1865 por Rudolph Virchow.^{10,11} Foi relacionada ao uso de creme clareador com hidroquinona em 1975 por Findlay⁶ e ao uso de fenol para tratamento de úlcera de perna em 1912 por Beddard e Plumtre.¹²

Uma revisão recente de casos em literatura americana demonstrou um total de 39 relatos de ocronose exógena nos Estados Unidos, de janeiro de 1983 até junho de 2020, sendo 18 destes com a descrição do surgimento a partir do uso de cremes clareadores e, dentre esses, 14 com hidroquinona na composição em concentrações variando de 2 a 7,5%, com tempo de aplicação de dois meses até 30 anos para o surgimento das lesões.^{2,3,8}

Clinicamente, a OE apresenta-se como máculas ou áreas de hiperpigmentação assintomáticas preto-azuladas ou amarelo-acastanhadas em regiões fotoexpostas, como face, pescoço, dorso, áreas extensoras de membros superiores, porções distais de antebraços, pernas, dorso das mãos ou pés.¹³ Em nível histológico, o quadro é similar ao de ocronose endógena, contudo sem acúmulo de pigmento em articulações, ossos, urina, demais secreções ou tecidos.^{14,15}

Para alguns autores, ocorre por resistência de melanócitos ao efeito de clareadores, com consequente derrame pigmentar na derme papilar e acúmulo deste pigmento em fibroblastos, resultando em presença de fenóis em fibras elásticas e hiperchromia destas.⁶ Outros autores defendem que a hidroquinona oxida-se à quinona formando indóis hidroxilados similares a precursores de melanina que se depositam.¹⁶ Um terceiro grupo acredita que altas concentrações de hidroquinona estimulam melanócitos a produzir mais melanina.¹⁷ A teoria mais amplamente aceita, entretanto, é a de que a hiperpigmentação resulta da inibição da enzima ácido homogentísico oxidase pela hidroquinona, causando acúmulo local de ácido homogentísico, que se polimeriza, formando pigmento ocre na derme papilar, como ocorre em outros tecidos nos quadros de ocronose endógena por um defeito estrutural primário desta enzima.¹⁸

Lesões de ocronose exógena observadas ao dermatoscópio foram descritas inicialmente em 2008^{19,20} como áreas de glóbulos azul-acinzentados ou castanhos a negros, amorfos, com pontos de obliteração folicular, diferentemente de quadros de melasma em que a dermatoscopia demonstra padrão de pigmentação reticular, acentuação de pseudorrede, grânulos e glóbulos acastanhados, poupando foliculos.²¹

Em nível histológico, as lesões apresentam fibras colágenas com coloração amarelo-acastanhada em formato de banana, quadros de degradação dessas fibras e formação de milium coloide em meio a infiltrado inflamatório com plasmócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas no desenvolvimento das lesões.^{16,22}

Em 1979, Dogliotti e Leibowitz classificaram estágios clínicos da ocronose exógena em: estágio I (lesões com eritema e alguma pigmentação); estágio II (hiperpigmentação, milium coloide hiperpigmentado, atrofia); e estágio III (presença de elementos eruptivos papulonodulares em uma lesão com características de estágio II e características inflamatórias em lesões mais recentes, sendo menos pronunciadas em lesões mais tardias).²³ Em 1986, Phillips *et al.* classificaram em leve, moderada e severa a ocronose em uma série de 395 casos descritos em pacientes avaliados por serviço de Dermatologia de hospital em Joanesburgo, na África do Sul, por período de um ano. Foram consideradas como grau leve lesões apenas com alteração de hiperpigmentação e hipertrofia da pele; como grau moderado, quando na presença de pápulas hipercrômicas; e grau grave as lesões com pápulas hipercrômicas *caviar-like*, coalescentes em placas.⁸ Em uma terceira classificação, em 1989, Hardwick *et al.* consideraram cinco graus de apresentações, sendo grau 1 com máculas hipercrômicas, grau 2 com máculas e micropápulas, grau 3 com depósitos escurecidos e pápulas maiores, grau 4 com milium coloide de 1mm ou mais e grau 5 com nódulos queiloideanos e cistos hipercrômicos.²⁴

Segundo a Sociedade Europeia de *Laser* em Dermatologia (ESLD), o tratamento de ocronose exógena é desafiador, com resultados imprevisíveis, muitas vezes abaixo das expectativas. O uso de fotoproteção torna-se elemento relevante na abordagem inicial ao retardar a progressão das lesões e impedir o surgimento de novas áreas hiperpigmentadas.¹⁵ Em alguns casos, houve resposta parcial com uso tópico de ácido retinoico e glicólico em baixas concentrações bem como uso oral de tetraciclina em apresentações papulares ou com lesões *sarcoidose-like*.²⁵ Em revisão recente do uso destas tecnologias, a ESLD recomenda tais terapêuticas associadas a múltiplas sessões de tecnologias a *laser*, combinando modalidades ablativas fracionadas, como CO2 ou Erbium 2940nm, com Q-Switched 1064nm para resultados melhores e mais rápidos.^{26,15}

O presente trabalho realiza revisão de publicações contendo abordagem terapêutica de quadros de ocronose exógena com uso de tecnologias a *laser* ou luz intensa pulsada, demonstrando os protocolos descritos e resultados obtidos a partir de 1990 até julho de 2020.

METODOLOGIA

Quatro bases de dados foram acessadas no período de 15 de junho até 5 de agosto de 2020 para a busca: Embase, MEDLINE/Pubmed, LILACS e Biblioteca Cochrane. Os idiomas selecionados foram Inglês, Espanhol e Português. Em primeira etapa,

as palavras-chave utilizadas foram *ochronosis*, *exogenous ochronosis*, *ocronose*, *ocronosis* e geraram um total de 1.377 resultados na plataforma Embase, 978 resultados na MEDLINE/Pubmed, 32 resultados na plataforma LILACS e 16 resultados na Biblioteca Cochrane.

Após esta etapa, inseriram-se os termos *treatment*, *therapy*, *tratamento*, *tratamiento*, *efficacy*, *upade laser* e *intense pulsed light* na busca, para resultados com cruzamento entre tais palavras-chave e obtiveram-se: 79 resultados na plataforma Embase, 19 resultados na plataforma MEDLINE/Pubmed, dois resultados na plataforma LILACS e um resultado na Biblioteca Cochrane. Considerando-se os objetivos da revisão, foram selecionados trabalhos citando o uso de tecnologias a *laser* e luz intensa pulsada para tratamento de quadros de ocronose exógena publicados nestas bases de dados a partir de janeiro de 1990 até julho de 2020.

Desta forma, os critérios de seleção foram de publicações na forma de artigos científicos sobre ocronose exógena independentemente de sua causa, com uso de *laser* ou luz intensa pulsada para sua abordagem em algum momento da terapêutica descrita. Foram excluídos trabalhos sobre outras doenças, outras formas de ocronose ou demais terapêuticas que não abordassem o uso de *lasers* ou luz intensa pulsada. Todo o método de pesquisa e seleção dos artigos contendo os termos descritos foi repetido por pesquisador secundário, seguindo a mesma metodologia, gerando os mesmos dados e artigos.

RESULTADOS

Entre diversas modalidades terapêuticas, os *lasers* são considerados excelentes opções para tratamento de lesões hiperpigmentadas, promovendo fototermólise seletiva do pigmento.²⁷ Os *lasers* mais utilizados para este fim são Q-Switched Ruby (QSRL), Q-Switched Alexandrite 755nm, Q-Switched Nd:YAG 1064nm, Q-Switched Nd:YAG 532nm, *lasers* de picossegundos^{28,29} e luz intensa pulsada com filtros específicos.³⁰ Tecnologias como laser Erbium-Glass não ablativo 1550nm, Erbium:YAG ablativo 2940nm,³¹ laser de CO2 10600nm³² e laser de Thulium 1927nm³³ têm a água como cromóforo e podem ser alternativas tanto na vaporização de pigmentos quanto na possibilidade de facilitar a penetração de agentes despigmentantes. Em 2015, foi publicada revisão sobre modalidades terapêuticas nos quadros de ocronose exógena sendo as principais tecnologias utilizadas para este fim os *lasers* Q-Switched Ruby (694nm), Q-Switched Alexandrite (755nm), Q-Switched Nd:YAG (1064nm), CO2 e luz intensa pulsada.¹ Apenas recentemente, laser de picossegundos foi também relatado como opção para tratamento de lesões hiperpigmentadas (Tabela 1).^{34,35,36}

Em 1990, um caso de ocronose exógena relatado por *Diven et al.* em face de paciente feminina, de 53 anos, afro-americana, foi tratado com dermoabrasão e laser de CO2. Este resultou na primeira descrição de uso de tecnologias a laser para abordagem de ocronose. Após uso de creme de hidroquinona 2% por dois a três meses, a paciente apresentou escurecimento progres-

sivo da área. Tentativas de abordagem com tretinoína gel tópico 0,025%, crioterapia, *peeling* com ATA 50% não resultaram em melhora. Optou-se, portanto, pela dermoabrasão de toda a face, seguida de aplicação de CO2 3-6W em modo desfocado nas regiões perioculares, nariz e fronte, com resultado satisfatório.³²

Apenas dez anos depois, *Kramer et al.* relataram quadro de ocronose exógena tratado com tecnologia a laser em arco zigomático bilateral de mulher de 50 anos, de origem hispânica. Na ocasião, a paciente citou uso de creme de hidroquinona 2% na área por 30 anos para tratamento de melasma. A ocronose exógena foi diagnosticada histologicamente com depósitos de pigmento amarelo a marrom e degeneração de fibras colágenas na derme, além de infiltrado linfocítico esparso. Optou-se por uso de Q-Switched Ruby laser 694nm (7J/cm²) 5mm spot size, com descrição de melhora do quadro após sessão.³⁷

Elizabeth Arnold Spencer, em publicação sobre Desordens de Pigmentação em 2003, sumariza como principal tratamento da ocronose exógena a descontinuação do fator desencadeante e aplicação de laser Q-Switched em casos refratários.³⁸ No ano seguinte, em 2004, *Bellew e Alster* trataram dois casos de ocronose exógena com laser Q-Switched 755nm Alexandrite. O primeiro foi de paciente feminina de 47 anos, afro-americana, com história de lesões hipercrômicas em face há oito anos, com piora após uso de cremes clareadores na área por vários meses, sem especificar o período de tempo. O segundo, de paciente masculino de 46 anos, ascendência indígena, com máculas hiper-crômicas em face há sete anos, com piora após um ano de uso de creme clareador contendo hidroquinona. No primeiro caso, as lesões foram inicialmente abordadas com Q-Switched 755nm Alexandrite em fluência de 7J/cm² e spots de 3mm a cada 15 dias, com aumento da fluência até 8J/cm² (média de 7,8J/cm²), apresentando clareamento após seis sessões. Já no segundo caso, a fluência inicial foi de 6J/cm² e final de 7J/cm² (média de 6,9J/cm²) em um total de quatro sessões, com quatro meses de intervalo para resolução de hiperpigmentação pós-inflamatória, considerando a alta exposição solar do paciente descrito. Ambos apresentaram melhora expressiva das lesões, com clareamento significativo, como relatam os autores.³⁹

Em 2006, *Huerta Brogeras e Sanchés-Vieira* apresentaram paciente feminina de 70 anos, com história de melasma em face e uso de creme clareador de hidroquinona 2% por seis meses, apresentando quadro de hiperpigmentação em região malar bilateral e pálpebras. Exame anatomopatológico de área hiperpigmentada demonstrou deposição de glóbulos amarelo-acastanhados na derme, sendo confirmado diagnóstico de ocronose exógena. Para o tratamento optou-se por laser Q-Switched Nd:YAG 1064nm com sessões ainda em andamento na data da publicação do relato.⁴⁰

Dois anos depois, *Charlín et al.* publicaram quatro casos de ocronose exógena, desencadeados por uso tópico de hidroquinona para melasma. Em um dos casos, paciente era feminina, de 56 anos de idade, com fototipo V e quadro de melasma há

TABELA 1: Estudos envolvendo uso de tecnologias a laser ou luz intensa pulsada em ocronose exógena

Ano	Autores	Caso	Fatores Causais	Tratamento	Protocolo	Resultados
1990	Diven <i>et al.</i>	Mulher, 53 anos, afroamericana	Hidroquinona tópica 2% por 2-3 meses	Dermoabrasão em toda a face e laser CO ₂ (3-6W) em áreas perioculares, nasal e fronte	Uma sessão de cada	Clareamento satisfatório das áreas
2000	Kramer <i>et al.</i>	Mulher, 50 anos, origem hispânica	Hidroquinona tópica 2% por 30 anos	Q-Switched Ruby laser 694 nm (7 J/cm ²) 5mm spot-size	Uma aplicação	Clareamento das áreas hiperpigmentadas
2004	Bellew and Alster	Mulher, 47 anos, afroamericana.	Cremes clareadores na face por vários meses sem especificar.	Q-Switched 755nm Alexandrite fluência inicial 7.0 J/c e final 8.0 J/cm ² (média de 7.8 J/cm ²).	6 sessões	Clareamento significativo das hiperchromias.
		Homem, 46 anos, descendência indígena	Um ano de creme clareador contendo hidroquinona.	Q-Switched 755nm Alexandrite fluência inicial 6.0 J/cm ² e final de 7.0 J/cm ² (média de 6.9 J/cm ²).	4 sessões	
2006	Huerta Brogeras and Sánchez Vieira	Mulher, 70 anos	Hidroquinona 2% tópica por 6 meses	Q-Switched Nd-YAG 1064 nm	Ainda em andamento na data de publicação	Tratamento não finalizado na data de publicação
2008	Charlin <i>et al.</i>	Mulher, 56 anos, fototipo V	Hidroquinona tópica 6% sem especificar o tempo de uso	Q-Switched Nd-YAG 1046 nm sem descrição de parâmetros utilizados	Não relatado	Sem melhora do quadro
2010	Gil <i>et al.</i>	Mulher, 63 anos, fototipo V	Creme clareador com hidroquinona 2 a 3% e oxibenzona 2% por vários anos sem especificar	Luz Intensa Pulsada 645 nm, 6 milissegundos, 20-22 J/cm ²	6 sessões	Clareamento médio das lesões
				Creme despigmentante com ácido kójico 4% e ácido salicílico 0,2%	2 meses de uso	
2010	França <i>et al.</i>	Mulher, 40 anos	Hidroquinona tópica por 8 anos, sem detalhar concentração	Q-Switched Nd:YAG 1064nm com spot de 4mm e fluência variando entre 2,9-3,05J/cm ²	4 sessions	Sem resposta satisfatória com Q-Switched Nd:YAG 1064nm. Com resposta parcial com CO ₂ ultrapulsado. Resolução das lesões apenas com Luz Intensa Pulsada, microdermoabrasão e peelings.
				Laser de CO ₂ ultrapulsado 5W	6 sessions	
				Luz Intensa Pulsada (LIP) 36J – 10 ms com microdermoabrasão e peeling de hidroquinona 5%, ácido retinoico 5% e ácido salicílico 14%	1 session	
				Luz Intensa Pulsada (LIP) 36J – 10 ms e peeling de ácido tricloroacético (ATA) 20%	3 sessions	
2013	Kanechorn-Na-Ayuthaya <i>et al.</i>	Mulher, 67 anos, fototipo V Mulher, 58 anos, fototipo III Mulher, 66 anos, fototipo IV	Cremes clareadores por longos períodos sem especificar	Q-Switched Nd:YAG 1064- nm fluência de 1.9-2.2 J/cm ² . Laser de CO ₂ fracionado.	3 sessões + 1 sessão	Melhora significativa com clareamento importante.
				Q-Switched Nd:YAG 1064- nm fluência inicial 1.9 J/cm ² . Laser de CO ₂ fracionado. Pulse-Dye Laser.	3 sessões + 1 sessão + 1 sessão	
				Q-switched Nd:YAG 1064 nm. CO ₂ fracionado.	2 sessões + 1 sessão	

Ano	Autores	Caso	Fatores Causais	Tratamento	Protocolo	Resultados
2013	Tan	Seis mulheres, de 37 a 69 anos	Crems clareadores, contendo hidroquinona em dois casos	Q-Switched Nd:YAG 1064 nm fluência de 1.2J/cm ² em áreas hiperpigmentadas de ocronose exógena e melasma Q-Switched Nd:YAG 1064 nm fluência de 4-6J/cm ² em áreas de ocronose exógena	8 sessões + 16 sessões	Duas apresentaram melhora relevante. Quatro apresentaram melhora leve.
2014	Liu <i>et al.</i>	Mulher, 50 anos, fototipo IV	Crems clareadores por longos períodos, muitas vezes com hidroquinona sem especificar	Q-Switched Nd-YAG 1064- nm com fluência entre 6-9 J/ cm ²	6 sessões	Sem melhora
2014	Lee and Weiss	Mulher, 48 anos	Crema clareador sem especificar	Luz Intensa Pulsada em ondas de 570 nm com fluência de 12J/cm ² e pulso de 15 milissegundos	Sem descrição no total de sessões	Clareamento das áreas hiperpigmentadas
2015	Ko <i>et al.</i>	Mulher, 50 anos	Crema clareador com hidroquinona 4%	Q-Switched Nd-YAG 1064- nm fluência de 5.3 J/cm ² em região zigomática esquerda. Q-Switched Alexandrite 755- nm fluência de 8.5 J/cm ² em região zigomática direita	2 sessões	Falha terapêutica com piora das áreas hipercrômicas
2016	Carvalho <i>et al.</i>	Mulher, 46 anos, fototipo V	Hidroquinona tópica 4% por 5 anos	Laser de CO ₂ fracionado com tip de 120mm, energia de 120mJ e densidade de 150 pontos por cm ²	12 sessões	Melhora significativa
2018	Méndez Baca <i>et al.</i>	Mulher, 55 anos, fototipo IV	Crema clareador contendo hidroquinona por 5 anos sem especificar concentração	Laser de Picosegundo Fraccional Não Ablativo 1064 nm e 532 nm fluência inicial de 1.30 e 0.18 J/cm ² com aumento de 0.20/0.02 J/ cm ² a cada aplicação até fluência máxima de 2.9/0.30 J/cm ²	9 sessões	Melhora da coloração e aspecto da pele
2019	Lee <i>et al.</i>	Mulher, 66 anos	Não descrito	CO ₂ e Q-Switched Nd-YAG na mesma sessão sem descrição dos parâmetros utilizados	3 sessões	Perda de seguimento por ausência de resposta

25 anos, tratado com hidroquinona 6% sem precisar o tempo de uso. Neste caso, outras medicações tópicas não foram relatadas, e a paciente apresentava escurecimento de quase toda a face, exceto região superior dos lábios e fronte. Foi realizado teste terapêutico com laser Q-Switched Nd:YAG 1046nm, sem melhora. Os autores não descrevem parâmetros utilizados nem protocolo de aplicação.¹⁹

Gil *et al.*, em 2010, relataram caso de ocronose exógena em paciente feminina de 63 anos, com fototipo V, desenvolvido após uso de crema clareador com hidroquinona 2 a 3% e oxibenzona 2% por vários anos, sem precisar o período de uso. O diagnóstico foi confirmado histologicamente por presença de depósitos de material amarelo-acastanhado em derme papilar e média. O tratamento escolhido foi com luz intensa pulsada 645nm, seis milissegundos, 20-22J/cm², associado a crema des-

pigmentante com ácido kójico 4% e ácido salicílico 0,2%, com clareamento médio das lesões após dois meses de uso tópico e seis sessões de luz intensa pulsada.⁴¹

Também em 2010, França *et al.* descreveram quadro de ocronose exógena em paciente feminina de 40 anos de idade, com máculas e pápulas hipercrômicas em região malar e histórico de uso de hidroquinona tópica por oito anos, sem detalhar a concentração. Um exame histopatológico revelou filamentos amarelo-acastanhados em derme papilar, e investigação de depósitos em outros tecidos resultou negativa, afastando quadro endógeno. Neste relato, a abordagem foi iniciada com quatro sessões de laser Q-Switched Nd:YAG 1064nm, spot de 4mm e fluência variando entre 2,9-3,05J/cm², sem resposta satisfatória. Após, optou-se por seis sessões de laser de CO₂ ultrapulsado, com intervalo de um mês entre cada sessão, em fluência de cin-

co watts com alguma resposta nas lesões. Por fim, associou-se luz intensa pulsada (LIP) 36J – 10ms em área malar, seguida de microdermoabração e *peeling* químico com hidroquinona 5%, ácido retinoico 5% e ácido salicílico 14%. As lesões apresentaram resolução apenas após mais três sessões, com intervalos de 30 dias de luz intensa pulsada (LIP) 36J – 10ms e *peeling* de ácido tricloroacético (ATA) 20%.¹³

Kanechorn-Na-Ayuthaya *et al.*, em 2013, avaliaram a combinação entre o uso de Q-Switched Nd:YAG e laser de CO2 fracionado no tratamento de ocronose exógena. Estas modalidades foram aplicadas em três casos. No primeiro, em paciente feminina de 67 anos, fototipo V, com histórico de melasma de face há 28 anos e uso de creme clareador por longos períodos sem especificar o tempo, com escurecimento de áreas malares e zigomáticas. Recebeu três sessões de Q-Switched Nd:YAG 1064nm em fluência variando de 1,9–2,2J/cm² e uma sessão de laser de CO2 fracionado totalizando quatro meses de aplicações. No segundo caso, paciente feminina de 58 anos, fototipo III, com histórico de melasma recalcitrante por 28 anos e uso de creme clareador de hidroquinona por longo período, apresentava hiperpigmentação em região temporal, malar, palpebral e perilabial. Para o tratamento, recebeu também três aplicações de laser Q-Switched Nd:YAG 1064nm, sendo uma a cada 30 dias, com fluência inicial de 1,9J/cm² e aumento progressivo desta em múltiplas passadas até surgimento de petéquias ou púrpuras. Após a terceira aplicação, foi realizado laser de CO2 uma única vez ao final de quatro meses de tratamento. Três meses após, realizou-se, ainda, aplicação de pulse-dye laser para telangiectasias nas áreas. No terceiro caso descrito, em paciente feminina de 66 anos, fototipo IV e histórico de 20 anos de melasma com uso de cremes clareadores e queixa de escurecimento de região malar bilateralmente. Neste caso, optou-se por laser Q-Switched Nd:YAG 1064nm em duas sessões com intervalo de 30 dias, resultando em púrpura após cada aplicação. Laser de CO2 fracionado foi realizado após a segunda sessão de Q-Switched. Todos os casos apresentaram melhora significativa da pele, com clareamento das lesões hipercrômicas e rejuvenescimento da pele com melhora das telangiectasias.²⁶

No mesmo ano, Tan descreveu seis casos de ocronose exógena tratados com sucesso após sessões de Q-Switched Nd:YAG 1064nm. Seis mulheres com idades entre 37 e 69 anos, histórico de melasma e uso de cremes clareadores, sendo hidroquinona em dois destes, apresentavam hiperpigmentação em áreas de aplicação. O diagnóstico foi confirmado com exame histopatológico, e os quadros foram classificados de acordo com método de estadiamento da ocronose descrito por Dogliotti e Leibowitz, sendo estágio I lesões com eritema e alguma pigmentação; estágio II hiperpigmentação, milium coloide hiperpigmentado, atrofia; estágio III elementos eruptivos papulonodulares em uma lesão com características de estágio II.²³ Das pacientes descritas, quatro apresentavam estágio I; uma, estágio II; e uma, estágio III. Os quadros foram tratados com laser Q-Switched Nd:YAG 1064nm em fluência de 1,2J/cm² 8mm spot size, em quatro passadas nas áreas hiperpig-

mentadas, que incluíam lesões de ocronose exógena e melasma. Posteriormente, apenas as áreas consideradas como de ocronose exógena receberam novas aplicações em fluência de 4–6J/cm² em 4mm spot size, sendo duas ou três aplicações em stacks em cada mácula até surgimento de eritema ou petéquias. As pacientes em estágios II e III demonstraram importante melhora das áreas de ocronose exógena após oito e 16 sessões, respectivamente. Já as pacientes em estágio I não apresentaram resolução das lesões, mas leve melhora na cor após o tratamento.⁴²

Em 2014, Liu *et al.* relataram caso de ocronose exógena em paciente feminina de 50 anos, fototipo IV e histórico de máculas hipercrômicas em áreas malares tratadas com cremes clareadores por longos períodos, muitas vezes com hidroquinona, em diversas concentrações, que apresentavam escurecimento há um ano da descrição, mesmo com fotoproteção adequada. À dermatoscopia, as áreas apresentavam pontos azul-acinzentados esparsos, glóbulos de mesma coloração e obliteração de óstios foliculares de forma homogênea. Exame histológico demonstrou fibras colágenas dilatadas e basofílicas, fragmentadas e com pigmentação ocre. O quadro de ocronose exógena foi classificado em estágio II de Dogliotti, e a paciente recebeu seis sessões de laser Q-Switched Nd:YAG 1064nm com fluência entre 6–9J/cm², sem melhora.⁴³

Também em 2014, Lee e Weiss apresentaram caso de ocronose exógena em mulher de 48 anos, após anos de uso de creme clareador para discromia em face. Para o tratamento, optou-se por luz intensa pulsada em ondas de 570nm, com fluência de 12J/cm² e pulso de 15 milissegundos, sendo sessões a cada seis semanas, sem descrição do total de sessões, com observação de clareamento das máculas desde a primeira aplicação.⁴⁴ No ano seguinte, Ko e Wang relataram ocronose exógena em paciente feminina de 50 anos, após uso de creme clareador contendo hidroquinona 4%. Foi realizado teste de resposta terapêutica com aplicação de laser Q-Switched Nd:YAG 1064nm em fluência de 5,3J/cm² e spot size de 3mm na região zigomática esquerda e laser Q-Switched Alexandrite 755nm em fluência de 8,5J/cm² e spot size de 3mm em região zigomática direita. Após duas aplicações com intervalo de cinco semanas, ambas as áreas apresentaram escurecimento indicando falha terapêutica.⁴⁵

Em 2016, Carvalho *et al.* descreveram lesões de ocronose tipo pápulas e máculas hipercrômicas em frente, dorso nasal e regiões malares de paciente feminina de 46 anos, fototipo V, em uso de hidroquinona tópica 4% há cinco anos para tratamento de melasma em face. Após afastar ocronose endógena por ausência de depósitos pigmentares em outros tecidos, dores articulares e alterações urinárias, foi iniciada aplicação de laser CO2 fracionado em toda a face, com tip de 120mm, energia de 120mJ e densidade de 150 pontos por cm², em sessões mensais por um ano, totalizando 12 aplicações e melhora significativa do quadro.⁴⁶

Méndez Baca *et al.*, em 2018, detalharam caso de mulher de 55 anos, fototipo IV, com lesões de ocronose exógena em região malar bilateral ao relatar surgimento de máculas azul-acinzentadas na área após aplicação de creme clareador con-

tendo hidroquinona, por cinco anos, para tratamento de lesões hiperpigmentadas. O quadro fora abordado previamente com luz intensa pulsada associada a despigmentantes com hidroquinona 4%, ácido kójico, ácido fítico, ácido ferúlico, ácido cítrico, assim como pimecrolimus tópico e fotoprotetores, sem melhora. Optou-se, então, por uso de laser de picosegundo fracionado não ablativo 1064nm e 532nm, em fluência inicial de 1,30 e 0,18J/cm², com aumento desta em 0,20/0,02J/cm² a cada sessão, até fluência máxima de 2,9/0,30J/cm². As sessões ocorreram a cada dois meses, com aplicações até obtenção de eritema facial uniforme. Após nove sessões, houve melhora da coloração e da textura da pele.⁴⁷

Em 2019, Lee *et al.* relataram caso de ocronose exógena em mulher de 66 anos com lesões hiperpigmentadas perilabiais e em escleras há um ano. Para as lesões de pele, optou-se por tratar com laser de CO₂ e Q-Switched Nd:YAG na mesma sessão, sem descrição dos parâmetros utilizados. Após três aplicações, a paciente perdeu seguimento por ausência de resposta.⁴⁸

CONCLUSÃO

Apesar do extenso uso de clareadores com hidroquinona na Dermatologia, os relatos de ocronose exógena não são frequentes. A dificuldade de tratamento das lesões hipercrômicas reforça o conceito da necessidade de múltiplas abordagens terapêuticas para resultados satisfatórios. Neste contexto, o uso de *lasers* ou terapias com luz podem ser uma alternativa promissora, contudo são diversas as modalidades de tecnologias usadas sem um protocolo específico.

A grande maioria dos trabalhos na literatura sobre o tóxico refere-se a casos isolados de uso de *lasers* ou tecnologias de luz diferentes, sem respeitar uma padronização tanto na avaliação clínica da resposta quanto nas modalidades selecionadas. A necessidade de estudos populacionais, considerando número maior de casos, de padronização na avaliação, classificação de lesões de ocronose exógena e tratamento, torna-se, portanto, necessária para maior esclarecimento. ●

REFERÊNCIAS

1. Simmons BJ, Griffith RD, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K. Exogenous ochronosis: a comprehensive review of the diagnosis, epidemiology, causes, and treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(3):205-12.
2. Qorbani A, Mubasher A, Sarantopoulos GP, Nelson S, Fung MA. Exogenous Ochronosis (EO): skin lightening cream causing rare caviar-like lesion with banana-like pigments; review of literature and histological comparison with endogenous counterpart. *Autops Case Rep.* 2020;10(4):e2020197.
3. Martins VMR, Sousa ARD, Portela NC, Tigre CAF, Gonçalves LMS, Castro Filho RJL. Exogenous ochronosis: case report and literature review. *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):633-6.
4. Zavar VP, Mhaskar ST. Exogenous ochronosis following hydroquinone for melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3(4):234-6.
5. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):854-872.
6. Findlay GH, Morrison JG, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol.* 1975;93(6):613-22.
7. Bhattar PA, Zavar VP, Godse KV, Patil SP, Nadkarni NJ, Gautam MM, et al. Exogenous ochronosis. *Indian J Dermatol.* 2015;60(6):537-43.
8. Phillips JI, Isaacson C, Carman H. Ochronosis in black South Africans who used skin lighteners. *Am J Dermatopathol.* 1986;8(1):14-21.
9. Findlay GH, Beer HA. Chronic hydroquinone poisoning of the skin from skin-lightening cosmetics. A South African epidemic of ochronosis of the face in dark-skinned individuals. *S Afr Med J.* 1980;57(6):187-90.
10. Findlay GH. Ochronosis. *Clin Dermatol.* 1989;7(2):28-35.
11. Laymon CW. Ochronosis. *AMA Arch Derm Syphilol.* 1953;67(6):553-60.
12. Beddard AP, Plumtre CM. A further note on ochronosis associated with carboloria. *QJM.* 1912;5(4):35-7.
13. França ER, Paiva V, Toscano LPN, Nunes GJB, Rodrigues TFA. Exogenous ochronosis: a case report. *Surg Cosmet Dermatol.* 2010;2(4):319-21.
14. Zavar V, Tan SK. Exogenous ochronosis: a review for clinicians. *Expert Rev Dermatol.* 2012;7(2):171-80.
15. Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kositratna G, Laubach HJ, et al. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019;33(6):987-1005.
16. Cullison D, Abele DC, Quinn JL. Localized exogenous ochronosis: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(6):882-9.
17. Engasser PG. Ochronosis caused by bleaching creams. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(6):1072-3.
18. Penneys NS. Ochronosislike pigmentation from hydroquinone bleaching creams. *Arch Dermatol.* 1985;121(10):1239-40.
19. Charlin R, Barcaui CB, Kac BK, Soares DB, Rabello-Fonseca R, Azulay-Abulafia L. Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol.* 2008;47(1):19-23.
20. Romero SA, Pereira PM, Mariano AV, Francesconi F, Francesconi VA. Use of dermoscopy for diagnosis of exogenous ochronosis. *An Bras Dermatol.* 2011;86(Suppl 1):S31-4.
21. Khunger N, Kandhari R. Dermoscopic criteria for differentiating exogenous ochronosis from melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(6):819-21.
22. Levin CY, Maibach H. Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(4):213-7.
23. Dogliotti M, Leibowitz M. Granulomatous ochronosis – cosmetic induced skin disorder in blacks. *S Afr Med J.* 1979;56(19):757-60.

24. Hardwick N, Van Gelder LW, Van der Merwe CA et al. Exogenous ochronosis: an epidemiological study. *Br J Dermatol*. 1989;120(2):229–38.
25. Fisher AA. Tetracycline treatment for sarcoid-like ochronosis due to hydroquinone. *Cutis*. 1988;42(1):19–20.
26. Kanechorn-Na-Ayuthaya P, Niumphradit N, Aunhachoke K, Nakakes A, Sittiwangkul R, Srisuttayakorn C. Effect of combination of 1064 nm Q-switched Nd:YAG and fractional carbon dioxide lasers for treating exogenous ochronosis. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(1):42–5.
27. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983;220(4596):524–7.
28. Chan JC, Shek SY, Kono T, Yeung CK, Chan HH. A retrospective analysis on the management of pigmented lesions using a picosecond 755-nm alexandrite laser in Asians. *Lasers Surg Med*. 2016;48(1):23–9.
29. Levin MK, Ng E, Bae YS, Brauer JA, Geronemus RG. Treatment of pigmentary disorders in patients with skin of color with a novel 755 nm picosecond, Q-switched ruby, and Q-switched Nd:YAG nanosecond lasers: a retrospective photographic review. *Lasers Surg Med*. 2016;48(2):181–7.
30. Pimentel CL, Rodriguez-Salido MJ. Pigmentation due to stasis dermatitis treated successfully with a noncoherent intense pulsed light source. *Dermatol Surg*. 2008;34(7):950–1.
31. Badawi AM, Osman MA. Fractional erbium-doped yttrium aluminum garnet laser-assisted drug delivery of hydroquinone in the treatment of melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:13–20.
32. Diven DG, Smith EB, Pupo RA, Lee M. Hydroquinone-induced localized exogenous ochronosis treated with dermabrasion and CO2 laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16(11):1018–22.
33. Niwa Massaki AB, Eimpunth S, Fabi SG, Guiha I, Groff W, Fitzpatrick R. Treatment of melasma with the 1,927-nm fractional thulium fiber laser: a retrospective analysis of 20 cases with long-term follow-up. *Lasers Surg Med*. 2013;45(2):95–101.
34. Levin MK, Ng E, Bae Y-SC, Brauer JA, Geronemus RG. Treatment of pigmentary disorders in patients with skin of color with a novel 755 nm picosecond, Q-switched ruby, and Q-switched Nd:YAG nanosecond lasers: a retrospective photographic review. *Lasers Surg Med*. 2016;48(2):181–7.
35. Lipp MB, Angra K, Wu DC. Safety and efficacy of a novel 730 nm picosecond titanium sapphire laser for the treatment of benign pigmented lesions. *Lasers Surg Med*. 2021;53(4):429–34.
36. Vanaman Wilson MJ, Alkhonizi S, Wu DC. Successful treatment of under-eye pigmentation in skin type IV with a picosecond alexandrite laser with diffractive lens array. *Dermatol Surg*. 2017;43(8):1095–7.
37. Kramer KE, Lopez A, Stefanato CM, Phillips TJ. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(5 Pt 2):869–71.
38. Spencer EA. Disorders of pigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2003;11(2):209–17.
39. Bellew SG, Alster TS. Treatment of exogenous ochronosis with a Q-switched alexandrite (755 nm) laser. *Dermatol Surg*. 2004;30(4 Pt 1):555–8.
40. Huerta Brogeras M, Sánchez-Viera M. Exogenous ochronosis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(1):80–1.
41. Gil I, Segura S, Martínez-Escala E, Lloreta J, Puig S, Velez M, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of exogenous ochronosis. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):1021–5.
42. Tan SK. Exogenous ochronosis: successful outcome after treatment with Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(5):274–8.
43. Liu WC, Tey HL, Lee JS, Goh BK. Exogenous ochronosis in a Chinese patient: use of dermoscopy aids early diagnosis and selection of biopsy site. *Singapore Med J*. 2014;55(1):e1–3.
44. Lee MD, Weiss E. Treatment of exogenous ochronosis with advanced fluorescence technology. *Dermatol Surg*. 2014;40(9):1046–8.
45. Ko WL, Wang KH. Exogenous ochronosis. *Dermatol Sin*. 2015;33(1):29–30.
46. Carvalho CGS, Vilela VN, Rocha AEA, Carvalho GSM, França ER, Rodrigues AGA. Exogenous ochronosis treated with CO2 Laser. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016;8(4):370–2.
47. Méndez Baca I, Al-Niaimi F, Colina C, Anuzita A. A case of ochronosis successfully treated with the picosecond laser. *J Cosmet Dermatol*. Epub 2018 Dec 16.
48. Lee MY, Yun SJ, Lee SC, Won YH, Lee JB. A case of ochronosis with atypical manifestations involving the perioral area and sclera. *Ann Dermatol*. 2019;31(1):106–7.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Pedro de Freitas Silva Torraca  ORCID 0000-0002-8417-0685

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

Estela Mari Sandini  ORCID 0000-0002-2362-396X

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

Tania Christina Marchesi de Freitas  ORCID 0000-0002-5609-5884

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