

Surgical & Cosmetic Dermatology

Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

Volume 13 - 2021



APOIO CIENTÍFICO:





SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Biópsia de linfonodo sentinela para melanoma cutâneo na vida real: análise de 47 casos tratados em clínica privada no Brasil

Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma in a real life setting: analysis of 47 cases treated at a private clinic in Brazil

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130021>

RESUMO

Introdução: O status do linfonodo sentinela (LNS) tem se mostrado o mais importante fator prognóstico independente no melanoma cutâneo (MC) em estágio I-II. Poucos artigos sobre MC em clínicas privadas (CP) estão disponíveis.

Objetivo: Apresentar dados clínicos e histológicos, complicações e frequência de envolvimento do LS em pacientes com MC acompanhados em CP de dermatologia/oncologia cutânea em São Paulo/Brasil, submetidos a biópsia de LS (BLNS).

Métodos: Coorte retrospectiva e unicêntrica de pacientes atendidos em CP de junho/1998 a janeiro/2020. Prontuários eletrônicos foram analisados. O período mínimo para considerar paciente elegível foi de um ano.

Resultados: Identificamos 215 MC em 184 pacientes (1,2 melanoma/paciente). No total, 47 pacientes (25,5%) foram submetidos à BLNS e 59 LN à exame histológico (1,2 LNS/paciente), sendo que 10,9% foram positivo. A identificação do LNS ocorreu em 95,7%. Dezoito (72,0%) das 25 lesões do tronco drenavam para cadeias únicas, enquanto em 7 pacientes drenavam para cadeias múltiplas. A taxa de complicação foi de 6,0%.

Conclusão: O percentual de pacientes com MC submetidos a BLNS, positividade de LS, cadeias de drenagem e complicações neste estudo foram semelhantes aos estudos em pacientes do hemisfério norte. As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com MC diferem acentuadamente entre os pacientes de CP e do serviço público de saúde.

Palavras-chave: Biópsia; Linfonodo sentinela; Melanoma.

ABSTRACT

Background: Sentinel Lymph Node (SLN) status has been shown to be the strongest independent prognostic factor of cutaneous melanoma (CM) stage I-II patients. Few papers on CM at private clinics (PC) are available.

Objective: To present clinical and histologic data, complications and frequency of SLN involvement in CM patients diagnosed and followed at a dermatology/cutaneous oncology PC in São Paulo/Brazil, who were submitted to SLNB.

Methods: Retrospective, single-center cohort of patients who attended PC from June 1998 to Jan 2020. Electronic files were selected and analyzed. Minimum period for considering the patient eligible was 1 year.

Results: 215 CM lesions were identified in 184 patients (1.2 melanoma/patient). Forty-seven patients (25.5%) were submitted to SLNB and 59 SLN for histologic examination (1.2 SLN/patient). 10.9% tested positive. SLN identification happened in 95.7%. In 38/47 (80.8%) patients single LBD was found, while multiple-LBD was found in 9/47 (19.1%). Eighteen (72.0%) out of 25 trunk lesions drained to single basins, while in 7 patients multiple LBD was found. Complication rate was 6.0%.

Conclusion: Percentage of CM patients that undergo SLNB, node positivity for metastasis, draining basins and complications in this study were similar to studies in northern hemisphere patients. Clinical and epidemiologic characteristics of CM patients differ markedly between PC and PHS patients.

Keywords: Biopsy; Melanoma; Sentinel lymph node

Artigo Original

Autores:

Isabella Parente Almeida¹
Maria Isabel Ramos Saraiva^{1,2}
Maria Cristina de Lorenzo
Messina^{2,3}
João Pereira Duprat⁴
Luiz Guilherme Martins Castro^{1,2}

- ¹ Oncoderma Clínica de Oncologia Cutânea, São Paulo (SP), Brasil.
- ² Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Departamento de Oncologia Cutânea, São Paulo (SP), Brasil.
- ³ Hospital Ipiranga, Departamento de Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.
- ⁴ AC Camargo Cancer Center, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Isabella Parente Almeida¹
Email: isabellaparente@hotmail.com / isabellaparentedermato@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma
Conflito de interesses: Nenhum

Data de submissão: 31/03/2021
Decisão final: 16/09/2021

Como citar este artigo:

Saraiva MIR, Almeida IP, Messina MCL, Duprat JP, Castro LGM. Biópsia de linfonodo sentinela para melanoma cutâneo na vida real: análise de 47 casos tratados em clínica privada no Brasil. Surg Cosm Dermatol. 2021;13:e20210021.



PANORAMA

O status do linfonodo sentinela (LNS) é o fator prognóstico independente mais decisivo de pacientes com melanoma cutâneo (MC) em estágio I-II.¹ A avaliação precisa do status do LN regional por biópsia LNS (BLNS) está se tornando cada vez mais importante em uma época de terapias adjuvantes inovadoras e eficazes para a doença nodal microscópica.² Alguns pontos sobre o papel e benefício da BLNS neste cenário ainda são controversos.³

A maioria dos artigos publicados sobre BLNS para MC analisa pacientes do hemisfério norte e da Austrália, de grandes hospitais ou do sistema público de saúde (SPS). Poucos artigos sobre pacientes com MC diagnosticados e acompanhados em clínicas privadas (CP) estão disponíveis na literatura.⁴⁻⁸ Não conseguimos encontrar artigos abordando especificamente pacientes com MC de CP submetidos a BLNS, o que deixa lacunas de informação sobre o que acontece neste contexto.

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo apresentar dados clínicos e histológicos, descrevendo complicações e frequência de envolvimento do LS em pacientes com MC diagnosticados e acompanhados em um CP de dermatologia/oncologia cutânea em São Paulo/Brasil. Os pacientes foram submetidos à BLNS, e seus dados foram comparados com dados da literatura.

MÉTODOS

Um estudo retrospectivo e unicêntrico selecionou e analisou os arquivos eletrônicos de uma coorte de pacientes com diagnóstico de MC atendidos em uma CP de junho de 1998 a janeiro de 2020. Os dados coletados consistiram em gênero, localização anatômica do tumor primário, tipo clínico de melanoma, espessura de Breslow e história do BLNS. Entre os pacientes submetidos à BLNS, também avaliamos o status do LNS, drenagem linfática, número de LNS excisados, complicações cirúrgicas associadas à BLNS e eventuais recidivas locais ou à distância.

A mesma equipe cirúrgica, composta por um cirurgião dermatológico e um oncológico, operou todos os pacientes, com exceção de sete, em diferentes hospitais de São Paulo. Patologistas de diferentes hospitais onde as cirurgias foram realizadas determinaram o status histológico do LNS. Após a remoção, os

LNS foram submetidos a cortes seriados e preparos permanentes para exame histológico e imunohistoquímico, de acordo com as recomendações vigentes na época. O LNS foi identificado por meio de linfocintilografia pré-operatória com radiofármaco marcado com Tc e subsequente detecção intra-operatória com sonda gama associada ou não ao corante azul.

O acompanhamento também foi realizado com base nas informações contidas nos prontuários eletrônicos. O período mínimo para considerar o paciente elegível foi de um ano.

RESULTADOS

Um total de 215 lesões MC foram identificadas em 184 pacientes (1,2 melanoma/paciente). Quarenta e sete pacientes (25,5%) foram submetidos a BLNS, que coletaram 59 LNS para exame histológico (1,2 LNS/paciente). Em 2/47 (4,2%) pacientes nenhum LNS foi identificado. No total, 5/47 pacientes (10,6%) testaram positivo.

As lesões primárias que levaram à indicação de BLNS localizavam-se no tronco (26), membros inferiores (14), membros superiores (6) e cabeça e pescoço (2) (Tabela 1). A linfocintilografia pré-operatória permitiu a identificação da base de drenagem linfonodal (BDL) em todos, exceto um paciente. Em 38/47 (80,8%) pacientes, uma única cadeia foi encontrada, enquanto cadeias múltipla foram observadas em 9/47 (19,1%) pacientes.

Dezoito (72,0%) de 25 lesões drenaram para cadeias únicas, enquanto em 7 pacientes essas lesões drenaram para cadeias múltiplas. Entre eles, houve um caso de MC localizado na região interescapular (linha média) drenando para quatro cadeias distintas (axila bilateral e cervical bilateral) (Tabela 3).

Em relação aos detalhes cirúrgicos, a identificação do LNS ocorreu em 95,7% (45/47) dos casos. Observamos complicações quatro vezes (3 casos): um paciente desenvolveu linforreia de membros inferiores e trombose venosa profunda, enquanto dois desenvolveram linforreia. A taxa de complicações foi de 6,0% (Tabela 2).

Trinta e nove pacientes foram elegíveis para acompanhamento (pelo menos 12 meses). O período de acompanhamento variou de 13 a 177 meses. O seguimento total dos 39 pacientes foi de 2.410 meses, com média de 61,8 meses. Falsos negativos

TABELA 1: Dados clínicos e histológicos de 47 pacientes com MC de CP submetidos a BLNS

Gênero	Local anatômico (n=47)	Tipo clínico (n=47)	Status LNS (n=47)	Breslow (mm) (n=47)
M: 24	Tronco - 25	MDS - 29	Positivo - 5 (10,6%)	<= 0,8 - 12
	Membros inferiores - 14	Nodular - 6		>= 0,8 / <= 1,0 - 10
F: 23	Membros superiores - 6	Acral - 4	Negativo - 42 (89,4%)	>1,0 / <= 4,0 - 18
	H&N - 2	LM / LMM - 0		> 4,0 - 6
		Outros - 8		ND - 1

Legenda: H&N - cabeça e pescoço, MDS - Melanoma de disseminação superficial, LM - Lentigo Maligna LMM - Lentigo Maligna Melanoma, ND - Não determinado.

TABELA 2: Dados de 47 pacientes com MC de CP submetidos à BLNS e literatura mundial

Autor - Ano	País	Pacientes estudados (n)	Identificação LNS	Positive SLN (%)	Complications (%)
Estudo presente 2020	Brasil	47	95,7	10,6	6,4
Nelson <i>et al.</i> 2017 ⁹	Multicêntrico	2483	Nm	17,4	nm
Duprat <i>et al.</i> 2016 ¹⁰	Brasil	633	Nm	16,1	nm
Rovere <i>et al.</i> 2016 ¹¹	Brasil	62	Nm	12,9	nm
Morton <i>et al.</i> 2014 ¹²	Multicêntrico	1165	Nm	18,9	nm
Bañuelos <i>et al.</i> 2015 ¹³	Espanha	69	98,5	33,8	4,4
Beger <i>et al.</i> 2013 ¹⁴	Alemanha	201	94,4	16,4	5,5*
Kunte <i>et al.</i> 2010 ¹⁵	Alemanha	1049	97,2	24,9	nm
Debarbieux <i>et al.</i> 2009 ¹⁶	Inglaterra	455	Nm	21,5	nm
Koskivuo <i>et al.</i> 2007 ¹⁷	Inglaterra	305	Nm	16,4	nm
Cecchi <i>et al.</i> 2006 ¹⁸	Itália	111	100	15,3	nm
De Vries <i>et al.</i> 2005 ¹⁹	Holanda	300	99	28,3	7,0
Arens <i>et al.</i> 2003 ²⁰	Alemanha	381	95,8	25	nm

Legenda: nm – não mencionado, * cabeça & pescoço e Breslow > 4,0 mm; pacientes excluídos.

Tabela 3: Drenagem linfática de cadeias linfonodais em 25 pacientes com MC de CP com lesões no tronco

Cadeia única (n=17)	Cadeias múltiplas (n=7)	Cadeia não identificada (n=1)
	Axila + cervical - 2	
Axila - 16	Axila bilateral - 2	
	Axila + parede torácica - 1	
	Inguinal bilateral - 1	
Inguinal - 1	Axila bilateral e cervical bilateral -1	
Total: 17(68,0%)	Total: 7 (28,0%)	Total: 1 (4,0%)

foram identificados em dois casos: 4,0% (por protocolo - PP: 2/47) ou 5,1% (intenção de tratar - ITT: 2/39).

DISCUSSÃO

Eggermont¹ afirmou há quase duas décadas que o BLNS mudou completamente a gestão do MC primário. A avaliação precisa do status do LN regional pela BLNS tornou-se ainda mais crítica na época atual de novas terapias imunológicas adjuvantes eficazes e direcionadas para a doença nodal microscópica.²

O presente estudo realizou o processamento histológico dos LNS coletados em diferentes hospitais, por diferentes patologistas, durante um período de mais de 20 anos. Em cada caso, as amostras foram processadas de acordo com as recomendações internacionais vigentes na época. Os detalhes técnicos variaram ao longo do período. Essa falta de padronização na avaliação do LNS pode ser entendida como um ponto negativo – seria o caso se o objetivo fosse a realização de um estudo controlado. Essa metodologia não padronizada usada no estudo por 22 anos por diferentes patologistas em vários hospitais reflete a situação da “vida real”, que era o objetivo do trabalho.

A porcentagem de LNS identificados e excisados entre os 47 pacientes atingiu 95,7% com média de 1,2 LNS/paciente,

número que concorda com a literatura internacional (Tabela 2).

O número de artigos relatando pacientes com MC acompanhados em CP é extremamente pequeno.^{5-8,19} Já em 1997, Castro *et al.*⁸ demonstraram que, no Brasil, a proporção de pacientes caucasianos em dermatologia em CP e no Sistema Único de Saúde (SUS) diferia marcadamente. Outros autores brasileiros corroboram esse achado. Isso provavelmente se justifica por aspectos históricos e pela imensa diversidade racial do país, onde a miscigenação torna sua população única, incluindo caucasianos, africanos, asiáticos e indígenas.^{21,22} A espessura do MC (Breslow $\leq 1,0$ mm) é diagnosticado em uma proporção muito maior entre a população em CP.^{8,19,21} Pacientes com MC avaliados no presente estudo tendem a ter características que se assemelham aos pacientes com MC do hemisfério norte. Em contraste, há uma proporção maior de pacientes não caucasianos com lesões localizadas acralmente, espessas e ulceradas entre a população no SPS. Descobertas semelhantes também são observadas no Chile e no México.^{5,23}

Murali *et al.*²⁴ encontraram 6,7% de positividade para células de melanoma metastático em LS ao analisarem 432 pacientes com MC fino (≤ 1 mm). Embora haja uma taxa baixa, mas significativa, de positividade de LNS em pacientes com MC pri-

mário de 0,51 a 1,0 mm de espessura, nenhuma positividade de LNS foi detectada nos pacientes do presente estudo com tumor primário de espessura $\leq 0,48$ mm.

O elevado número de pacientes com Breslow $< 0,8$ mm submetidos a BLNS (12/47 - 25,5%) merece comentário: os critérios indicativos de BLNS variaram durante o período do estudo. A presença de mitose e regressão seria decisiva para indicar BLNS em algum momento e hoje não o é mais.²⁵ No presente estudo, diferentes motivos justificaram o BLNS para pacientes com Breslow $< 0,8$ mm: regressão foi identificada em 5 casos, 1 lesão acral, 1 lesão com satelitose, 2 de taxa mitótica > 1 , uma biópsia por raspagem incompleta, onde a espessura de Breslow foi determinada como “pelo menos”, 2 casos em que o paciente exigiu a cirurgia por vontade própria.

Skip metástases

As “skip” metástases (metástases “saltadas”) são uma das desvantagens mais significativas do método e podem ser encontradas em taxas diferentes. O presente estudo identificou dois casos. O primeiro foi um MC no tronco com espessura de Breslow de 4,5 mm e nível de Clark IV drenando para a axila esquerda. O LNS testou negativo para metástases. Dez anos depois, metástases pulmonares e intestinais foram identificadas e rapidamente levaram o paciente à morte. O segundo caso também era um MC no tronco com espessura de Breslow de 5,85 mm e invasão vascular drenando para ambas as bases inguinais. Os três LNS testaram negativo para metástases. Dois anos depois, foram identificadas metástases cerebrais.

Cadeias de drenagem

A linfocintilografia pré-operatória tem se mostrado um instrumento de planejamento essencial para orientar a remoção completa de todos os LFS, principalmente quando a lesão primária está localizada no tronco, como encontrado no presente trabalho, onde 7 de 25 (28,0%) pacientes apresentavam mais de uma cadeia de drenagem identificada (Tabela 3). O MC do tronco apresenta BDL múltiplo em 17% a 34,6% dos casos, principalmente quando a lesão era encontrada em linha média. O presente estudo associou a drenagem axilar/cervical dupla e axilar bilateral às lesões da parte superior das costas.

A significância da BDL múltipla em pacientes com melanoma no tronco submetidos a BLNS tem sido debatida há muito

tempo. Atualmente, é amplamente aceito que BDL múltipla não é um fator de risco independente para metástase LNS e não tem significado prognóstico independente. Entre os pares combinados, a BDL múltipla não afetou as taxas de sobrevida global de metástases LN, recorrência geral, recorrência loco-regional ou recorrência à distância.²⁶⁻²⁸

Complicações

A BLNS é um procedimento invasivo e não isento de riscos. Complicações e sequelas são muito menos comuns quando comparadas à dissecação completa de LN. Wrightson *et al.* relataram um total de 2120 pacientes submetidos a BLNS. No geral, 96 (4,6%) deles desenvolveram complicações maiores ou menores. Em contraste, 103 (23,2%) de 444 pacientes apresentaram complicações quando a BLNS foi seguida por dissecação completa de LN – um número cinco vezes maior.²⁹

As taxas de complicações de MC relatadas após a BLNS são altamente variáveis na literatura, ficando entre 1,8% e 29,9%.³⁰⁻³² Em uma revisão sistemática da literatura, Moody *et al.*²⁵ encontraram uma taxa geral de complicações de 11,3% entre os pacientes submetidos à BLNS, a maioria temporária. A incidência de infecção foi de 2,9%; seroma, 5,1%; hematoma, 0,5%; linfedema, 1,3%; e lesão do nervo, 0,3%.

A frequência de complicações observada no presente estudo (6,0%) se enquadra no intervalo descrito no artigo de revisão de Moody *et al.*²⁵ Um paciente desenvolveu linforreia de membros inferiores e trombose venosa profunda, enquanto dois desenvolveram linforreia.

CONCLUSÃO

Apesar do número relativamente pequeno de pacientes estudados, pudemos observar que os dados obtidos de pacientes com MC em CP submetidos a BLNS se assemelham aos descritos em pacientes do hemisfério norte em relação à porcentagem de indivíduos submetidos a BLNS, positividade de nódulo para metástases, idade, cadeias de drenagem, e complicações.

As características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com MC no Brasil diferem significativamente entre a população em CP e no SPS. Os achados do presente estudo são restritos aos pacientes brasileiros com MC em CP e não devem ser extrapolados para os pacientes brasileiros do SPS. ●

REFERÊNCIAS:

1. Eggermont AM. Adjuvant therapy of malignant melanoma and the role of sentinel node mapping. *Recent Results Cancer Res.* 2000;157:178-89.
2. Ulmer A, Kofler L. Sentinel-node-Biopsie und Lymphknotendissektion im Zeitalter neuer Systemtherapien des malignen Melanoms [Sentinel node biopsy and lymph node dissection in the era of new systemic therapies for malignant melanoma]. *Hautarzt.* 2019;70(11):864-9.
3. Bigby M, Zagarella S, Sladden M, Popescu CM. Time to reconsider the role of sentinel lymph node biopsy in melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1168-71.
4. Stricklin SM, Stoecker WV, Malter JM, Drugge R, Oliviero M, Rabinovitz HS, et al. Melanoma in situ in a private practice setting 2005 through 2009: location, lesion size, lack of concern. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):e105-9.
5. Zemelman VB, Valenzuela CY, Sazunic I, Araya I. Malignant melanoma in Chile: different site distribution between private and state patients. *Biol Res.* 2014;47(1):34.
6. Cherian P, Tait CP. Melanoma in private practice: do dermatologists make a difference? *Australas J Dermatol.* 2009;50(4):257-60.
7. Barton MB, Gabriel GS, Frommer MS, Holt PE, Thompson JF. Surgical procedures for melanoma in public and private New South Wales hospitals, 2001-2002. *ANZ J Surg.* 2006;76(5):318-24.
8. Castro LGM, Toyama CL, Gomes AP, Freire MA, Brito T. Câncer de pele em clínica particular em São Paulo. *An Bras Dermatol.* 1996;6:471-6.
9. Nelson DW, Stern S, Elashoff DE, Elashoff R, Thompson JF, Mozzillo N, et al. Impact of time between diagnosis and SLNB on outcomes in cutaneous melanoma. *J Am Coll Surg.* 2017;225(2):302-11.
10. Duprat JP, Brechtbühl ER, Costa de Sá B, Enokihara M, Fregnani JH, Landman G, et al. Absence of tumor-infiltrating lymphocyte is a reproducible predictive factor for sentinel lymph node metastasis: a multicenter database study by the Brazilian melanoma group. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148160.
11. Rovere RK, A Sde L, Demarchi V, Stein CE. Sentinel lymph node in melanoma - a study conducted in the South of Brazil. *Klin Onkol.* 2016;29(4):274-8.
12. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599-609.
13. Bañuelos-Andrío L, Rodríguez-Caravaca G, López-Estebarez JL, Rueda-Ortiz JA, Pinedo-Moraleda F. Biopsia selectiva del ganglio centinela en melanoma: experiencia durante 8 años en un hospital universitario [Sentinel lymph node biopsy in melanoma: our experience over 8 years in a university hospital]. *Cir Cir.* 2015;83(5):378-85.
14. Beger J, Hansel G, Krönert C, Fuchs M, Tanner C, Schönlebe J, et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2013;52(2):220-30.
15. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20(4):330-7.
16. Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Béatrix O, Balme B, Thomas L. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):58-67.
17. Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, Mäki M, Vahlberg T, Suominen E. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a case-control study. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3566-74.
18. Cecchi R, De Gaudio C, Buralli L, Innocenti S. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the management of primary cutaneous melanoma: report of a single-centre experience. *Tumori.* 2006;92(2):113-7.
19. de Vries M, Jager PL, Suurmeijer AJ, Plukker JT, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Schildwachtklierbiopsie bij het melanoom: prognostische betekenis en nadelen bij 300 patiënten [Sentinel lymph node biopsy for melanoma: prognostic value and disadvantages in 300 patients]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149(33):1845-51.
20. Arens A, Osinga J, Schwippen V, Schober O, Tilkorn H, Liebau J. Sentinel-Lymphknoten-Dissektion beim malignen Melanom. Ein diagnostischer und therapeutischer Standard [Sentinel lymph node dissection in patients with malignant melanoma. Diagnostic and therapeutic standards]. *Chirurg.* 2003;74(7):665-70.
21. Maia M, Russo C, Ferrari N, Ribeiro MCSA, Santos ABO. Reflexões em relação à epidemiologia do melanoma cutâneo no Brasil / Reflections regarding the epidemiology of cutaneous melanoma in Brazil. *An Bras Dermatol.* 202;77(2):163-70.
22. 22 - Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy Fde S, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One.* 2011;6(2):e17063.
23. Saez-de-Ocariz M, Sosa-de-Martinez C, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Palacios-López C, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous melanoma in private vs. public practices of Mexican dermatologists. *Int J Dermatol.* 2008;47(6):637-9.
24. Murali R, Haydu LE, Quinn MJ, Saw RP, Shannon K, Spillane AJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 2012;255(1):128-33.
25. Castro LG, Bakos RM, Duprat Neto JP, Bittencourt FV, Di Giacomo TH, Serpa SS, et al. Brazilian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of primary cutaneous melanoma - Part II. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):49-58.
26. Howard JH, Ozao-Choy JJ, Hiles JM, Sim MS, Faries MB. Prognostic value of multiple draining lymph node basins in melanoma: a matched-pair analysis based on the John Wayne Cancer Institute Experience. *Front Oncol.* 2017;7:172.
27. Ribero S, Osella Abate S, Pasquali S, Rossi CR, Borgognoni L, Piazzalunga D, et al. Multiple lymph node basin drainage in trunk melanoma is not associated with survival of sentinel lymph node-positive patients. *Dermatology.* 2017;233(2-3):205-11.
28. Castro LGM, Duprat JP, Landman G. Dupla drenagem para cadeias linfonodais distintas, detectada por técnica de biópsia de linfonodo sentinela em pacientes com melanoma cutâneo: relato de dois casos. *An Bras Dermatol.* 2005;80(5):499-502.
29. Thomas JM. Lymphoedema in the observation and biopsy arms of MSLT-1. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(Suppl 3):S311.
30. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):676-80.
31. Moody JA, Ali RF, Carbone AC, Singh S, Hardwicke JT. Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):270-7.
32. Wollina U, Langner D, Schönlebe J, Tanner C, Fuchs M, Nowak A. Sentinel lymph node biopsy in early melanoma-comparison of two techniques for sentinel removal. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(5-6):100-3.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Isabella Parente Almeida  ORCID 0000-0002-6283-4065

Análise estatística; concepção e planejamento do estudo; preparação e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação intelectual no manejo propedêutico e / ou terapêutico dos casos estudados; revisão crítica da literatura.

Maria Isabel Ramos Saraiva  ORCID 0000-0002-5043-489X

Análise estatística; concepção e planejamento do estudo; preparação e redação do manuscrito; coleção de dados; análise e interpretação de dados; participação intelectual no manejo propedêutico e / ou terapêutico dos casos estudados; revisão crítica da literatura.

Maria Cristina de Lorenzo Messina  ORCID 0000-0002-8401-7349

Coleta, análise e interpretação de dados; participação ativa na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

João Pereira Duprat  ORCID 0000-0001-8968-4506

Coleta, análise e interpretação de dados; participação ativa na orientação da pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e / ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Luiz Guilherme Martins Castro  ORCID 0000-0002-6269-1957

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; desenho e planejamento do estudo; preparação e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação ativa na orientação da pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e / ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Desenvolvimento e validação de rede neural artificial para suporte ao diagnóstico de melanoma em imagens dermatoscópicas

Development and validation of an artificial neural network to support the diagnosis of melanoma from dermoscopic images

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130015>

RESUMO

Introdução: Com o avanço da análise digital de imagens, análises preditivas e métodos de aprendizagem de máquina, surgiram estudos referentes ao uso da inteligência artificial nos exames de imagem como a dermatoscopia.

Objetivo: Construção, teste e implementação de uma rede neural artificial baseada em características de imagens dermatoscópicas.

Métodos: Foram incluídas 1949 imagens de nevos melanocíticos e melanomas, tanto de arquivos dos autores, quanto de bancos de imagens dermatoscópicas disponíveis na internet, e desenvolvidas rotinas e plugins para a extração de 58 características aplicadas a um algoritmo de construção de rede neural multicamadas. Quarenta imagens aleatórias foram também avaliadas por 52 dermatologistas e os acertos comparados.

Resultados: O treinamento e o teste da rede neural obtiveram uma porcentagem correta de classificação de 78,5 e 79,1%, respectivamente, com uma curva ROC abrangendo 86,5% da área. A sensibilidade e especificidade dos dermatologistas foi de 71,8 e 52%. Para as mesmas imagens e um ponto de corte de 0,4 (40%) do valor de saída, o aplicativo obteve valores de 62 e 56%, respectivamente.

Conclusões: Modelos de rede neural multicamada podem auxiliar na avaliação dermatoscópica de nevos melanocíticos e melanomas, quanto ao diagnóstico diferencial entre eles.

Palavras-chave: Diagnóstico clínico; Inteligência artificial; Melanoma; Nevos e melanomas

ABSTRACT

Introduction: With the advancement of digital image analysis, predictive analysis, and machine learning methods, studies have emerged regarding the use of artificial intelligence in imaging tests such as dermoscopy.

Objective: Construction, testing, and implementation of an artificial neural network based on characteristics of dermoscopic images.

Methods: 1949 images of melanocytic nevi and melanomas were included, both from the authors' files and from dermoscopic image banks available on the internet, and routines and plugins were developed to extract 58 features applied to a multilayered neural network construction algorithm. Also, 52 dermatologists assessed 40 random images and compared the results compared.

Results: The training and testing of the neural network obtained a correct percentage of classification of 78.5% and 79.1%, respectively, with a ROC curve covering 86.5% of the area. The sensitivity and specificity of dermatologists were 71.8% and 52%. For the same images and a cutoff point of 0.4 (40%) of the output value, the application obtained 62% and 56% values, respectively.

Conclusions: Multilayer neural network models can assist in the dermoscopic evaluation of melanocytic nevi and melanomas regarding the differential diagnosis between them.

Keywords: Artificial intelligence; Diagnosis; Melanoma; Nevus

Artigo original

Autores:

César Augusto Zago Ferreira¹
Vinícius de Souza¹
Hélio Amante Miot²
Juliano Vilaverde Schmitt²

- ¹ Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Serviço de Dermatologia, Botucatu (SP), Brasil.
- ² Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Infectologia, Botucatu (SP), Brasil.

Correspondência:

Juliano Vilaverde Schmitt
Email: julivs@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhum.
Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 12/01/2021
Decisão final: 14/02/2021

Como citar este artigo: Ferreira CAZ, Souza V, Miot HA, Schmitt JA. Desenvolvimento e validação de rede neural artificial para suporte ao diagnóstico de melanoma em imagens dermatoscópicas. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210015.



INTRODUÇÃO

O melanoma, assim como a maioria dos cânceres, apresenta melhor prognóstico e disponibilidade de tratamentos menos mórbitos se diagnosticado precocemente. Existem diversas ferramentas para a realização do diagnóstico precoce do melanoma, sendo a mais destacada a dermatoscopia em vista da acessibilidade da pele à avaliação visual e da praticidade deste exame. Além disso, pode ser realizada ambulatorialmente no momento da consulta dermatológica.¹

Apesar de largamente utilizada, o acréscimo de acurácia no diagnóstico do melanoma da dermatoscopia em comparação ao exame a olho nu foi evidenciado mais efetivamente nas últimas duas décadas. Em meta-análise publicada em 2008, houve acréscimo significativo na sensibilidade, de 71% para 90%, porém sem diferença significativa na especificidade. Da mesma forma, Hoorens et al. identificaram uma redução de 3,5% na especificidade apesar de um aumento significativo na sensibilidade do diagnóstico de neoplasias malignas cutâneas.²⁻⁴

Com o avanço da análise digital de imagens, das análises preditivas e de métodos de aprendizagem de máquina surgiram estudos referentes ao uso da inteligência artificial nos exames de imagem como a dermatoscopia. Neste sentido, têm se destacado os resultados obtidos por redes neurais convolucionais com milhares de neurônios, sendo que estudos recentes indicaram acurácia diagnóstica para melanoma superior ao exame de especialistas. Por outro lado, tais modelos matemáticos e algoritmos normalmente exigem alto poder computacional para a obtenção dos resultados.^{5,6}

Modelos menos complexos de análise preditiva ou inteligência artificial por meio de aprendizagem de máquina apresentam menor custo computacional, podendo ser aplicados como ferramentas colaborativas na avaliação dermatológica, apesar de poderem apresentar resultados menos acurados.^{7,8}

No presente estudo, realizamos a construção, teste e implementação de uma rede neural artificial baseada em características globais de imagens dermatoscópicas de nevos melanocíticos e melanomas com o objetivo de predizer o tipo da imagem analisada.

MÉTODOS

Foram incluídas imagens de nevos melanocíticos e melanomas, tanto de arquivos dos autores quanto de bancos de imagens dermatoscópicas disponíveis na internet (ISIC - *The International Skin Imaging Collaboration* - <https://www.isic-archive.com/>). Apenas foram incluídas imagens de lesões com diagnóstico confirmado histopatologicamente, e foram excluídas lesões não pigmentadas, com pelos grossos, de mucosa, de região ungueal ou palmoplantar ou que extrapolassem o campo de imagem da foto dermatoscópica para melhor desempenho do modelo. As imagens com artefatos periféricos, como bordas do dermatoscópio, foram recortadas de forma retangular para exclusão dos mesmos (Figura 2-A,D).⁹

O presente estudo foi realizado entre abril e julho de 2018. As imagens foram pré-processadas pelo *software imageJ*

1.48v e foram desenvolvidas rotinas e plugins para a extração de 58 características das imagens que, após segmentação entre lesão e fundo, incluíam a distribuição, variabilidade e entropia das cores (25 itens), histograma (16 itens), forma (cinco itens), bordas (quatro itens) e tamanho (dois itens), assim como a distribuição de filtros de forma aplicados à imagem (seis itens). Cada imagem foi avaliada em duas dimensões diferentes para reduzir efeitos de artefato de corte nas imagens, porém, de um modo geral, as lesões cobriam mais de um quinto dos pixels das imagens submetidas à extração de características.

As 58 características obtidas de cada uma das 1.949 imagens (50,3% melanoma) foram tabuladas e analisadas pelo software IBM SPSS 20v (Multilayer Perceptron Network) com padronização dos dados de entrada, dividindo a amostra em 80% treinamento e 20% teste, com função de ativação tangente hiperbólica, saída função softmax e método de otimização escalar conjugado, obtendo-se uma rede com uma camada oculta de sete percéptrons.

O resultado da rede neural caracteriza-se por um valor percentual (pseudoprobabilidade) resultante da função softmax da camada de saída, variando de 0-100%, de modo que valores acima de 50 foram preditos como melanoma e abaixo, como nevo (Figura 1).

Quarenta imagens do banco de imagens utilizado no estudo foram escolhidas aleatoriamente, excluídas do treinamento da rede neural e analisadas por 52 dermatologistas com uma média de 9,3 anos de prática dermatológica e 7,6 anos de uso da dermatoscopia. Os avaliadores eram informados de que se tratava de lesões melanocíticas e respondiam se cada lesão era benigna ou maligna (incluindo *in situ*).

RESULTADOS

O treinamento e o teste obtiveram uma porcentagem correta de classificação de 78,5 e 79,1%, respectivamente, com uma curva ROC abrangendo 86,5% da área (Figura 1). Os pesos e parâmetros obtidos da rede neural foram utilizados para desenvolvimento de um aplicativo (Figura 2), o qual foi hospedado em servidor público web permitindo a avaliação on-line experimental de imagens dermatoscópicas (<http://200.145.131.197/mmview/index.php>).

A dificuldade ou incerteza em analisar as lesões pelos dermatologistas teve um valor médio de 3,3 em uma escala de 0 a 5. A sensibilidade e especificidade geral das 2.080 avaliações pelos dermatologistas foi de 71,8 e 52%, respectivamente. Para as mesmas imagens e um ponto de corte de 0,4 (40%) do valor de saída, o aplicativo obteve valores de 62 e 56%, respectivamente.

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo demonstram que métodos preditivos menos complexos como redes neurais artificiais podem trazer resultados significativos apesar de suas limitações. A disponibilização on-line e aberta do algoritmo estudado pode adicionar in-

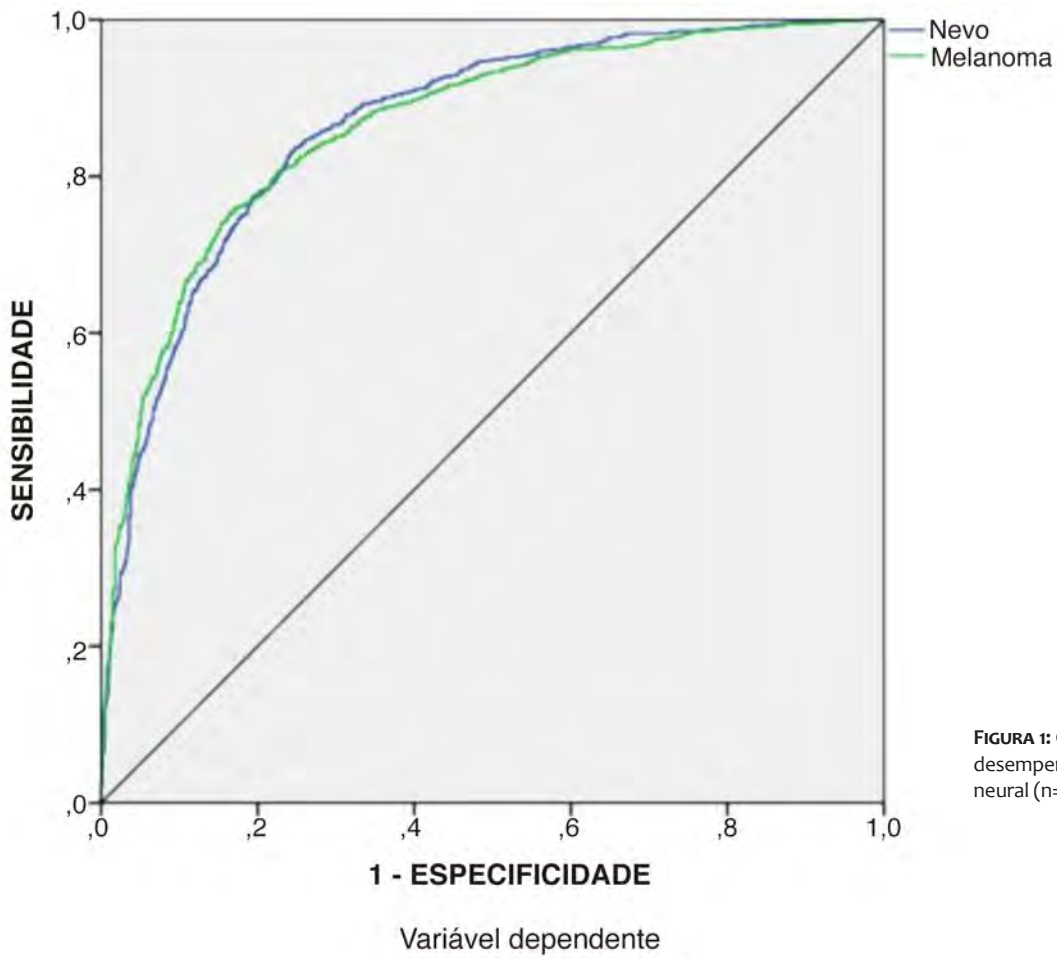


FIGURA 1: Curva ROC do desempenho da rede neural (n=1.949)

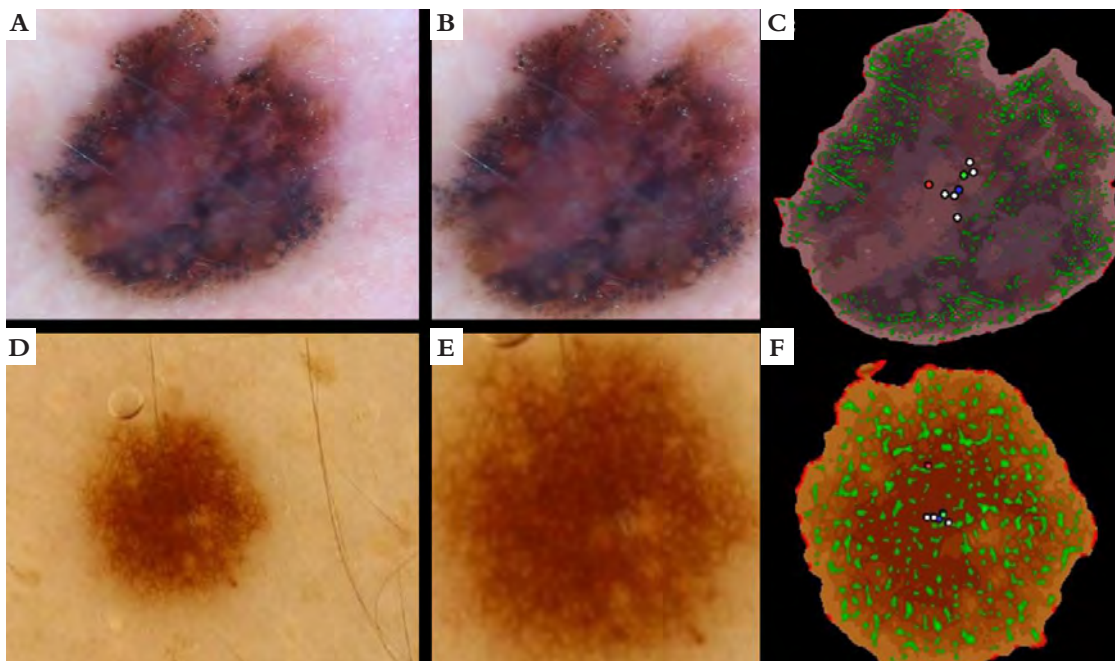


FIGURA 2: Exemplos de imagens de melanoma e nevo analisadas

A - Imagem de melanoma enviada;
B - Corte da área segmentada; C - Ilustração de características encontradas, incluindo distribuição de clusters de cores, bordas abruptas e filtros de forma (escore final= 98,4%);
D - Imagem de nevo enviada;
E - Corte da área segmentada;
F - Ilustração de características encontradas (escore final= 7%).

formação na tomada de decisões sobre lesões melanocíticas, principalmente quando obtidos valores mais extremos. De qualquer forma, deve-se reconhecer que a ferramenta possui limitações de desempenho, sendo treinada apenas com imagens selecionadas de nevos e melanoma, sem pelos grossos, e pigmentadas.

Há outros algoritmos de classificação como k-nearest neighbors algorithm (k-NN) e Support Vector Machine (SVM) que podem apresentar performances diferentes da rede neural artificial, e serão explorados posteriormente pelo grupo. Assim também, a extração de novas variáveis a partir da análise de imagem pode levar ao ganho de desempenho do sistema.¹⁰

Os métodos de visão artificial têm evoluído significativamente com o artefato da computação em nuvem, disseminando

o uso de redes neurais convolucionais com até bilhões de neurônios, porém dependem de número elevado de imagens para aprendizado e custos significativos de manutenção. De qualquer forma, o uso da aprendizagem de máquina provavelmente será cada dia mais frequente nas atividades médicas, principalmente na análise de imagens, assim como já é em outras atividades humanas.

CONCLUSÕES

Desenvolveu-se e implementou-se uma rede neural baseada em imagens dermatoscópicas que pode auxiliar colaborativamente no diagnóstico diferencial entre nevo melanocítico e melanoma. ●

REFERÊNCIAS

1. Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa Mde P, Duarte EM. An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo - Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):237-43.
2. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669-76.
3. van der Rhee JI, Bergman W, Kukutsch NA. The impact of dermoscopy on the management of pigmented lesions in everyday clinical practice of general dermatologists: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):563-7.
4. Hoorens I, Vossaert K, Lanssens S, Dierckxens L, Argenziano G, Brochez L. Value of dermoscopy in a population-based screening sample by dermatologists. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(3):200-6.
5. Cui X, Wei R, Gong L, Qi R, Zhao Z, Chen H, et al. Assessing the effectiveness of artificial intelligence methods for melanoma: a retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1176-80.
6. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Berking C, Haferkamp S, Hauschild A, et al. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer*. 2019;119:11-7.
7. Basheer IA, Hajmeer M. Artificial neural networks: fundamentals, computing, design, and application. *J Microbiol Methods*. 2000;43(1):3-31.
8. Culllell-Dalmau M, Otero-Viñas M, Manzo C. Research techniques made simple: deep learning for the classification of dermatological images. *J Invest Dermatol*. 2020;140(3):507-14
9. ISIC. The International Skin Imaging Collaboration. Available from: <https://www.isic-archive.com/#!/topWithHeader/wideContentTop/main>. 2020. Accessed 21 Oct 2020.
10. Islam MM, Iqbal H, Haque MR, Hasan MK. Prediction of breast cancer using support vector machine and K-Nearest neighbors. *IEEE Region 10 Humanitarian Technology Conference (R10-HTC), Dhaka*. 2017;226-9.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR:

César Augusto Zago Ferreira  ORCID 0000-0001-7299-1710

Aprovação da versão final do manuscrito; Elaboração e redação do manuscrito; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica do manuscrito.

Vinícius de Souza  ORCID 0000-0001-8819-6906

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

Hélio Amante Miot  ORCID 0000-0002-2596-9294

Análise estatística; Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito.

Juliano Vilaverde Schmitt  ORCID 0000-0002-7975-2429

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.



Prevalência dos diagnósticos anatomopatológicos e perfil epidemiológico dos pacientes com lesões suspeitas de câncer de pele não melanoma

Prevalence of pathological diagnoses and epidemiological profile of patients with non-melanoma skin cancer suspicious lesions

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130031>

ABSTRACT

Introduction: o câncer cutâneo apresenta alta incidência, pode ser rastreado com exame clínico dermatológico e confirmado por biópsia cutânea.

Objetivo: verificar a prevalência dos diagnósticos anatomopatológicos por lesões suspeitas de câncer de pele não melanoma (CPNM) em um Serviço de Referência.

Métodos: estudo observacional e transversal. Incluídos pacientes com indicação de biópsia cutânea por suspeita de CPNM. Variáveis analisadas: idade, gênero, história pessoal de câncer de pele, número de biópsias, local da biópsia e resultado anatomopatológico, este dividido em grupo 1 (lesões neoplásicas); grupo 2 (lesões pré-malignas) e grupo 3 (lesões benignas).

Resultados: um total de 287 pacientes, com média de 1,33 biópsia por paciente. A idade mediana na amostra foi 71 anos, sendo que 56,1% eram mulheres. História pessoal de câncer de pele: 44,95%. Amostra geral: grupo 1: 62%; grupo 2: 21% e grupo 3: 17%. Neoplasias encontradas: 68% eram CBC, 30% eram CEC; e 2%, outras neoplasias. No grupo de lesões pré-malignas: principalmente queratoses actínicas; no grupo de lesões benignas: variedade diagnóstica. O segmento cefálico foi a topografia mais frequentemente biopsiada (58%).

Conclusões: neste estudo, evidenciamos uma maior incidência de câncer de pele em mulheres, sendo a maioria dos pacientes idosos, e o diagnóstico mais frequente o CBC.

Palavras-chave: Biópsia; Carcinoma basocelular; Carcinoma de células escamosas; Neoplasias cutâneas

RESUMO

Introdução: Cutaneous cancer has a high incidence, can be screened with dermatological clinical examination and confirmed by cutaneous biopsy.

Objective: To verify the prevalence of pathological diagnoses for suspected non-melanoma skin cancer (NMSC) lesions in a Reference Service.

Methods: Observational and cross-sectional study. Patients with indication of skin biopsy for suspected NMSC were included. Variables analyzed: age, gender, personal history of skin cancer, number of biopsies, biopsy site, and pathological outcome, divided into Group 1 (neoplastic lesions); Group 2 (pre-malignant lesions), and Group 3 (benign lesions).

Results: A total of 287 patients, with an average of 1.33 biopsies per patient. The median age in the sample was 71 years, and 56.1% were women. Personal history of skin cancer: 44.95%. General sample: group 1: 62%; group 2: 21% and group 3: 17%. Neoplasms found: 68% were BCC, 30% were SCC, and other neoplasms: 2%. In the group of premalignant lesions: mainly actinic keratosis; in the group of benign lesions: diagnostic variety. The cephalic segment was the most frequently biopsied topography (58%).

Conclusions: In this study, we showed a higher incidence of skin cancer in women, with the majority of elderly patients being the most frequent diagnosis of BCC.

Keywords: Basal Cell; Biopsy; Carcinoma; Neoplasms; Skin neoplasms; Squamous cell.

Artigo Original

Autores:

Thessaly Puel de Oliveira¹
Hillani da Silva Andrade¹
José Roberto Pegas¹
Cristina Santos Ribeiro Bechara¹

¹ Serviço de Dermatologia, Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos, Guarulhos (SP), Brasil.

Correspondência:

Cristina Santos Ribeiro Bechara
Email: csrmedica@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 15/04/2021

Decisão final: 12/07/2021

Como citar este artigo:

Oliveira TP, Andrade HS, Pegas JR, Bechara CSR. Prevalência dos diagnósticos anatomopatológicos e perfil epidemiológico dos pacientes com lesões suspeitas de câncer de pele não melanoma. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210031.



INTRODUÇÃO

O câncer da pele tem adquirido importância especial, nas últimas décadas, em virtude de sua crescente incidência, sendo considerado um problema de saúde pública em áreas geográficas de intensa exposição à radiação ultravioleta.^{1,2,3} O câncer da pele do tipo não melanoma (CPNM), representado pelo carcinoma basocelular (CBC) e pelo carcinoma escamocelular (CEC), corresponde a 30% de todos os tumores malignos registrados no país. O CBC é responsável por 70% dos diagnósticos de câncer da pele, seguido pelo CEC, diagnosticado em 25% dos casos.¹

Acredita-se que 90% dos cânceres de pele não melanocíticos possam ser atribuídos à exposição solar,⁴ sendo o CBC associado à exposição de caráter acumulativo. Esse fato reforça a importância da fotoproteção, que deve ser introduzida desde a infância e é considerada a medida de escolha mundial como forma de prevenção do CPNM.⁵ Outras causas relacionadas ao desenvolvimento do câncer de pele são a história familiar, exposição a produtos químicos e radioterapias, fatores fenotípicos, imunossupressão, além de algumas síndromes genéticas hereditárias.⁶

O diagnóstico do câncer de pele envolve principalmente o exame clínico, feito por meio da inspeção visual da pele do paciente, e a análise histopatológica após biópsia da lesão, que está indicada quando, ao exame clínico, houver suspeita de CPNM ou de melanoma.⁷ O exame físico deve ser minucioso e realizado por profissional especializado, identificando lesões suspeitas de malignidade por meio de suas características clínicas. O avanço nos estudos dermatoscópicos destas lesões permitiu maior precisão na indicação das biópsias cutâneas para confirmação diagnóstica.^{8,9,10}

Quando detectado precocemente, o CBC apresenta altos percentuais de cura.^{2,6} De acordo com a National Comprehensive Cancer Network (NCCN), o tratamento do CPNM deverá priorizar a cura completa do tumor e recomenda-se que todos os CPNMs devam ser biopsiados anteriormente a qualquer procedimento, permitindo a escolha mais apropriada do seu tratamento.¹¹ Apesar da baixa taxa de mortalidade, esse tipo de tumor tem uma alta morbidade porque causa desfiguramento no paciente, resultando em deficiência física e psicológica.¹² Em alguns casos, entretanto, existe recidiva desse tumor após a exérese. Dentre as razões apontadas para essa ocorrência, são destacadas, em alguns estudos, a relação com o local, extensão da lesão, margens cirúrgicas comprometidas, dentre outras.¹³ Em vista disso, é de suma importância a triagem dos pacientes que já tiveram tumores de pele a fim de monitorar a recorrência ou persistência dos tumores e para detectar novas lesões.¹⁴

Diante do exposto, imaginando-se que exista um considerável sub-registro devido ao subdiagnóstico, e ainda por ser uma neoplasia de bom prognóstico se tratada de forma adequada e oportuna, esse estudo tem como objetivo verificar a prevalência dos resultados anatomopatológicos e perfil epidemiológico/clínico dos pacientes biopsiados por suspeita de CPNM no Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos-SP (CHPBG), no período entre junho e dezembro de 2019, promovendo maior discussão e análise acerca desse assunto.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional transversal e retrospectivo, por meio da análise de prontuários de pacientes que foram submetidos à biópsia de pele por haver suspeita de CPNM no Serviço de Dermatologia do CHPBG, no período de junho a dezembro de 2019. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do CHPBG (CEP 245/2025) por meio da Plataforma Brasil e aprovado com parecer número 3.929.819.

As variáveis analisadas no estudo foram: idade, sexo, histórico pessoal de câncer de pele, número de biópsias, local da biópsia e resultado anatomopatológico. Após finalizar a coleta de dados, foi traçado o perfil epidemiológico geral da amostra (número total de pacientes do estudo) por meio da observação da média, do máximo e mínimo das idades e sexo, além de observada a frequência do histórico pessoal de câncer de pele.

Em seguida, os pacientes foram agrupados de acordo com o resultado anatomopatológico formando três grupos distintos: grupo 1, composto por pacientes que confirmaram lesões neoplásicas na análise anatomopatológica; grupo 2, pacientes que apresentaram lesões pré-malignas na análise anatomopatológica; grupo 3, pacientes que mostraram lesões benignas no exame anatomopatológico; e, posteriormente, foi analisado o perfil epidemiológico de cada grupo. Para possibilitar a avaliação individual de cada tipo histológico de neoplasia encontrada, subdividimos o grupo 1 em CBC, CEC e outras neoplasias, permitindo a análise da localização topográfica em cada um desses subgrupos.

No estudo, foram incluídos os prontuários dos pacientes com lesões cutâneas sugestivas de CPNM, cujas biópsias já tinham resultado histopatológico, sendo que as biópsias foram realizadas no Serviço de Dermatologia do CHPBG de junho a dezembro de 2019. Foram excluídos os prontuários dos pacientes com solicitações de biópsia de lesões cutâneas não sugestivas de malignidade, além de pacientes com lesões cutâneas sugestivas de malignidade que já haviam sido abordadas cirurgicamente, mesmo que com indicação de nova biópsia. Da mesma forma, excluíram-se os pacientes que não compareceram ou que não possuíam ainda o laudo anatomopatológico no período da pesquisa. Também não participaram da pesquisa os pacientes com diagnóstico prévio de CPNM já conhecido como Síndrome de Gorlin, xeroderma pigmentoso e micose fungoide nem os pacientes que foram atendidos fora do período estabelecido no estudo.

RESULTADOS

Para esse estudo, incluíram-se todas as amostras de biópsias de pele indicadas por suspeita clínica de CPNM, totalizando 382 pontos de biópsias cutâneas em um total de 287 pacientes, que corresponde em média a 1,33 biópsia por paciente, com número máximo de sete biópsias num mesmo paciente.

Na amostra geral (287 pacientes), a idade dos pacientes variou entre 20 e 97 anos, obtendo-se uma mediana de 71 anos, sendo que 126 (43,9%) eram do sexo masculino e 161 (56,1%) do sexo feminino. Dentre os pacientes avaliados, 129 (44,95%) apresentavam antecedentes pessoais de câncer de pele e 158 (55,05%) não o possuíam.

A fim de conhecer os diagnósticos das lesões suspeitas na amostra geral, três grandes grupos foram formados de acordo com os resultados anatomopatológicos obtidos das amostras:

- Grupo 1: composto por amostras com resultados anatomopatológicos que confirmaram lesões neoplásicas;
- Grupo 2: composto por amostras com resultados anatomopatológicos de lesões pré-malignas;
- Grupo 3: composto por amostras com resultados anatomopatológicos de lesões benignas.

No que diz respeito ao grupo 1, este compreendeu 62% (238 casos) da amostra geral, sendo a maioria (52%) do sexo feminino. Este grupo apresentou uma mediana das idades de 71 anos, com idade mínima de 40 anos e máxima de 97 anos. O grupo 2 correspondeu a 21% (81 casos) da amostra geral, sendo 64% do sexo feminino e 36% do sexo masculino. A mediana das idades deste grupo foi de 72 anos, com idade mínima de 43 anos e máxima de 94 anos. Já o grupo 3 representou 17% (63 casos) da amostra total, sendo 52% do sexo feminino e 48% do sexo masculino. A idade mediana deste grupo foi de 67 anos, com idade mínima de 20 anos e máxima de 90 anos (Tabela 1).

Com relação ao histórico pessoal de câncer de pele, notamos que o mesmo foi encontrado em 45% (n=107) das biópsias positivas para câncer de pele (238 amostras). Para o grupo das biópsias positivas para lesões pré-malignas (81 amostras), 54% (n=44) já apresentavam diagnóstico prévio de câncer de pele. No grupo de biópsias positivas para lesões benignas (63 amostras), 37% (n=23) possuíam história prévia de câncer de pele (Tabela 2).

Após essa classificação inicial em três grandes grupos, as amostras do grupo 1 foram subdivididas conforme o tipo histológico de câncer de pele, em que foram encontrados: 163 casos de CBC (68% do grupo 1), 71 casos de CEC (30% do grupo 1) e quatro casos com outras neoplasias (2% do grupo 1). Neste último grupo, as neoplasias encontradas foram: melanoma (1), carcinoma indiferenciado (1), neoplasia epitelióide (1) e adenocarcinoma (1) (Figura 1).

Os resultados anatomopatológicos compatíveis com o

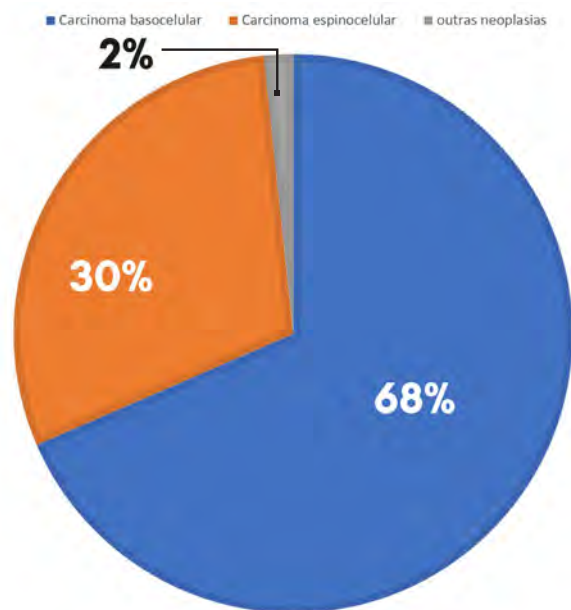


FIGURE 1: Neoplasias

diagnóstico de queratoses actínicas (81 amostras) justificaram a formação do grupo 2, já que compõem o espectro de lesões pré-malignas cutâneas não classificadas como neoplásicas nem como benignas.

Com relação ao grupo 3, nos resultados anatomopatológicos, as lesões benignas encontradas, em sua maioria, foram o processo inflamatório inespecífico (15), seguido da queratose seborreica (11), o nevo melanocítico intradérmico e composto (9), além da verruga viral (7), dentre outras com menor frequência.

Também foram avaliadas as frequências das localizações topográficas das biópsias realizadas, sendo o segmento cefálico a região prevalente com 221 amostras (58%), seguida por 161 amostras (42%) no tronco e nos membros. No que se refere à localização topográfica da lesão biopsiada, analisando-se indivi-

TABELA 1: Perfil epidemiológico da amostra geral e dos grupos formados com relação aos resultados anatomopatológicos

	Grupo 1 Lesões neoplásicas n=238		Grupo 2 Lesões pré-malignas n=81		Grupo 3 Lesões benignas n=63		Amostra geral N=382	
	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino
Idade	71 anos (40-97 anos)		72 anos (43-94 anos)		67 anos (20-90 anos)		70 anos (20-97 anos)	
Gênero	124 (52%)	114 (48%)	52 (64%)	29 (36%)	33 (52%)	30 (48%)	161 (56,1%)	126 (43,9%)

TABELA 2: Histórico pessoal de câncer de pele na amostra geral e nos grupos formados com relação ao resultado anatomopatológico

Histórico de câncer de pele	Grupo 1 Lesões neoplásicas n=238		Grupo 2 Lesões pré-malignas n=81		Grupo 3 Lesões benignas n=63		Amostra geral N = 382	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	107 (45%)	131 (55%)	44 (54%)	37 (46%)	23 (37%)	40 (63%)	129 (44,95%)	158 (55,05%)

dualmente cada grupo, notamos que o grupo 1 apresentou 61% das amostras localizadas no segmento cefálico. No grupo 2, a maioria (53% das amostras) também se localizou nesse segmento corporal. O mesmo ocorreu no grupo 3, em que 54% ocorreram no segmento cefálico (Tabela 3).

No que tange às localizações topográficas das lesões neoplásicas (grupo 1), nos diferentes tipos histológicos, observamos que a maioria dos pontos de biópsia para o CBC (71%) estava localizada no segmento cefálico; em contrapartida, o CEC foi mais biopsiado em tronco e membros (63%) (Tabela 4).

Por fim, devido à importância prognóstica que as zonas de risco (zona H e zona M)⁸ do segmento cefálico podem determinar, esta região foi subdividida nas regiões anatômicas a seguir: nasal, periauricular/temporal, periorbital, frontal, malar, mandibular, mentoniana, labial e couro cabeludo. Assim, foi possível identificar as frequências das biópsias em cada uma dessas subunidades anatômicas.

Esse estudo mostrou que as subunidades anatômicas do segmento cefálico prevalentes no grupo 1 foram a periauricular/temporal (42 - 29,1%) e nasal (40 - 27,7%). Em relação ao grupo 2, em ordem decrescente, as subunidades anatômicas do segmento cefálico mais frequentes foram: malar (25,5%), periauricular/temporal (23,2%), nasal (18,6%) e periorbital (13,9%). Não houve biópsias na região mentoniana com resultado de lesões pré-malignas. Já no grupo 3, as regiões malar (29,4%), nasal (23,5%) e periorbital (14,7%) corresponderam às subunidades anatômicas onde mais se realizaram biópsias. Vale ressaltar que não ocorreram biópsias nas regiões mentoniana e labial representando lesões benignas (Tabela 5).

Quando analisamos somente a frequência da localização das biópsias nas subunidades anatômicas do segmento cefálico que obtiveram como resultado CBC, verificamos que as mais

frequentes em ordem decrescente foram as regiões nasal (32%) e periauricular/temporal (29%). Do mesmo modo, em relação ao CEC no segmento cefálico, quando se analisou essa frequência, notamos que as localizações mais frequentes foram nas regiões periauricular/temporal e malar, ambas com a mesma frequência (30,7%), seguidas da região frontal (4-15,3%). Cabe destacar que, em toda a amostra, as regiões mentoniana e labial não apresentaram laudos compatíveis com CEC (Tabela 6).

DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou os resultados anatomopatológicos de todas as lesões de pele que tiveram indicação de biópsia por suspeita de malignidade em um período de sete meses (junho a dezembro de 2019) no Serviço de Dermatologia do CHPBG. Foram obtidas 382 biópsias de um total de 271 pacientes, das quais 62% resultaram em diagnóstico de câncer de pele, 21% indicaram lesões pré-malignas e somente 17% excluíram neoplasia. Um estudo realizado em um Serviço de Referência do Sul do Brasil constatou uma similaridade na ordem de frequência dos diagnósticos, sendo que, naquele estudo, foram avaliados 531 resultados anatomopatológicos de câncer de pele e queratoses actínicas, em que 39,74% eram CBC, 18,27% eram CEC, 4,89% eram melanoma e 31,1% eram queratoses actínicas.¹⁵

De acordo com os dados desse estudo, a média de idade da amostra geral dos pacientes com suspeita de câncer de pele foi de 70 anos e, para o grupo que confirmou neoplasia cutânea, foi de 71 anos, isto é, médias semelhantes às encontradas em outros estudos, os quais indicam maior prevalência de neoplasia cutânea em pacientes acima de 40 anos devido ao fato de a alta carga de exposição solar recebida ao longo da vida ser o fator de risco mais importante.^{1,8,9,16,17}

TABELA 3: Localização topográfica das biópsias realizadas na amostra geral e nos grupos formados com relação aos resultados anatomopatológicos

	Grupo 1 Lesões neoplásicas n=238	Grupo 2 Lesões pré-malignas n=81	Grupo 3 Lesões benignas n=63	Amostra geral N=382
Segmento cefálico	144 (61%)	43 (53%)	34 (54%)	221 (58%)
Tronco/Membros	94 (39%)	38 (47%)	29 (46%)	161 (42%)

TABELA 4: Frequência da localização topográfica das biópsias do Grupo 1 com os diferentes diagnósticos

	Grupo 1 n=238	Carcinoma basocelular n=163	Carcinoma espinocelular n=71	Outras neoplasias n=4
Segmento cefálico	144 (61%)	116 (71%)	26 (37%)	2 (50%)
Tronco/Membros	94 (39%)	47 (29%)	45 (63%)	2 (50%)

No Brasil, foram estimados cerca de 176.930 novos casos de câncer de pele no ano de 2020. O estado de São Paulo possui uma taxa estimada de incidência de câncer de pele não melanoma, em 2020, maior para mulheres (101,84 casos para cada 100 mil mulheres) e menor para homens (72,31 casos para cada 100 mil homens).¹ Segundo os achados do estudo em questão, a prevalência também foi aumentada para as mulheres quando demonstrado que 56,1% dos pacientes com indicação de biópsia foram do sexo feminino. Do mesmo modo, repetiu-se esta prevalência aumentada nas mulheres quando avaliamos somente os pacientes com confirmação de neoplasia cutânea, sendo 52% do sexo feminino.

O paciente portador de um câncer de pele passa a ser motivo de preocupação, tendo em vista o risco de desenvolvimento de outras neoplasias cutâneas como CBC, CEC e melanoma. Essa recomendação deriva da evidência de estudos de coorte e registros de casos em que o paciente portador de um câncer de pele passa a ter um risco relativo de 1,12-1,49 vezes maior para desenvolver um novo tumor cutâneo.¹⁸ Nesse sentido, cabe destacar que, em nosso estudo, 45% dos pacientes com neoplasia cutânea confirmada pelo exame anatomopatológico (grupo 1) apresentaram um segundo diagnóstico de câncer de pele na vida.

Dentre as neoplasias confirmadas pelo exame anatomopatológico, aquela de maior prevalência foi o CBC, com 68% do total de neoplasias diagnosticadas. Este percentual está de acordo com dados da literatura em que se observa que esse tipo histológico é o mais frequente, com taxas atingindo até 70% de todas as neoplasias cutâneas.^{8,16,17} Ressaltamos também, seguindo a ordem de prevalência das neoplasias, o segundo lugar do CEC, que representou 30% dos diagnósticos, valores bem próximos aos refe-

ridos no Consenso Europeu de 2015 em que o CEC representa aproximadamente 20% das neoplasias cutâneas.¹⁸

Os resultados anatomopatológicos compatíveis com o diagnóstico de queratoses actínicas representaram 21% do total dos casos do estudo em questão. Essas lesões compõem um espectro clássico de lesões pré-malignas cutâneas não categorizadas como malignas nem como benignas; contudo, alguns autores as classificam como neoplasias “in situ”, uma vez que derivam de modificações clonais do DNA de queratinócitos.⁹ Embora o diagnóstico da queratose actínica seja clínico, alguns critérios podem justificar a necessidade de biópsia devido à possibilidade de transformação neoplásica. São eles: lesões maiores que 1cm, sangramento, ulceração, induração, crescimento rápido e eritema intenso.⁹

O CPNM é tipicamente encontrado no segmento cefálico, cervical, tronco superior e em braços.^{8,9,18,19} Em nosso estudo, mais da metade (58%) das biópsias foram realizadas no segmento cefálico, em conformidade ao encontrado em outro Hospital de Referência, onde os autores daquele estudo evidenciaram que a maior parte das biópsias foram realizadas na extremidade cefálica, com 50,47% dos casos.²⁰

Um estudo que avaliou epidemiologicamente os pacientes que obtiveram biópsias cutâneas compatíveis com CBC observou que 67% delas foram identificadas no segmento cefálico, sendo as três subunidades anatômicas prevalentes o nariz (47,4%), a orelha (16,3%) e a fronte (14,9%).¹⁸ Nosso estudo demonstrou que, para os pacientes diagnosticados com CBC, as três subunidades anatômicas mais frequentemente biopsiadas foram as regiões nasal com 32%, periauricular/temporal com 29%, assim como relatado no estudo supracitado e, por fim, a região

TABELA 5: Frequência da localização das biópsias nas subunidades anatômicas do segmento cefálico na amostra geral e nos grupos formados com relação aos resultados anatomopatológicos

	Grupo 1 Lesões neoplásicas n=144	Grupo 2 Lesões pré-malignas n=43	Grupo 3 Lesões benignas n=34	Amostra geral N= 221
Nasal	40 (27,7%)	8 (18,6%)	8 (23,5%)	56 (25,3%)
Periauricular/ Temporal	42 (29,1%)	10 (23,2%)	4 (11,7%)	56 (25,3%)
Periorbital	9 (6,2%)	6 (13,9%)	5 (14,7%)	20 (9%)
Frontal	13 (9%)	2 (4,6%)	4 (11,7%)	19 (8,6%)
Malar	23 (16%)	11 (25,5%)	10 (29,4%)	44 (19,9%)
Mandibular	3 (2,1%)	2 (4,6%)	1 (2,9%)	6 (2,7%)
Mentoniana	3 (2,1%)	-	-	3 (1,3%)
Labial	5 (3,4%)	2 (4,6%)	-	7 (3,1%)
Couro cabeludo	6 (4,1%)	2 (4,6%)	2 (5,8%)	10 (4,5%)

TABELA 6: Frequência da localização das biópsias nas subunidades anatômicas do segmento cefálico para os resultados histológicos de carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular

	Carcinoma basocelular n=116	Carcinoma espinocelular n=26
Nasal	38 (32%)	2 (7,6%)
Periauricular/Temporal	34 (29%)	8 (30,7%)
Periorbital	8 (6,8%)	1 (3,8%)
Frontal	9 (7,7%)	4 (15,3%)
Malar	14 (12%)	8 (30,7%)
Mandibular	2 (1,7%)	1 (3,8%)
Mentoniana	3 (2,5%)	-
Labial	5 (4,3%)	-
Couro cabeludo	3 (2,5%)	2 (7,6%)

malar com 12% das biópsias, diferindo do trabalho anterior.

Em relação às biópsias conclusivas de CEC, a maior parte deu-se em tronco e membros, com 63% destes resultados, e 37% na face, diferente do encontrado na literatura, em que se aponta a maior frequência desses tumores também em segmento cefálico. Consoante o Consenso Europeu (2015), 90% dos CECs apresentam-se em áreas fotoexpostas, como cabeça, pescoço, dorso de mãos e antebraços.¹⁹ Uma avaliação epidemiológica realizada em 2012 identificou que 25,9% das biópsias de CEC foram realizadas no tronco e membros e 32,6% em face, porém 41,5% dos laudos não demonstravam essa informação.¹²

De acordo com uma revisão de literatura acerca das queratoses actínicas, estas lesões localizam-se predominantemente em áreas fotoexpostas, como face, couro cabeludo principalmente de calvos, região cervical, ombros, antebraços e dorso das mãos.⁹ Embora o diagnóstico da queratose actínica seja clínico, alguns critérios podem justificar a necessidade de biópsia devido à possibilidade de transformação neoplásica. São eles: lesões maiores que 1cm, sangramento, ulceração, induração, crescimento rápido e eritema intenso.⁹ No presente estudo, as lesões biopsiadas estavam distribuídas principalmente no segmento cefálico, configurando 53% da amostra, sendo que a subunidade malar foi a mais biopsiada, e 47% das biópsias foram realizadas no tronco e membros. Outro fator relevante diz respeito ao potencial de malignização das queratoses actínicas; pois, conquanto apresente um percentual relativamente baixo (cerca de 10% em pacientes imunocompetentes e 20% em imunodeprimidos, considerando-se apenas uma lesão em 10 anos), como os pacientes com esse tipo de lesão possuem um histórico de exposição solar intenso e prolongado, quase sempre é diagnosticada mais de uma lesão

no mesmo paciente, o que aumenta a chance de haver alguma transformação maligna.⁹

Quando estamos diante de um possível diagnóstico clínico, conjuntamente, abre-se um leque de diagnósticos diferenciais possíveis. Com o câncer de pele não melanoma não é diferente. Assim, outras doenças neoplásicas de diferentes linhagens de células, como melanócitos, células fusiformes, fibras musculares, células glandulares e lesões não neoplásicas de diversas origens inflamatórias e até infecciosas, constituem parte dessas opções diagnósticas.²¹ Isso justifica o encontro das outras neoplasias (melanoma, carcinoma indiferenciado, neoplasia epitelióide e adenocarcinoma) e das diferentes lesões benignas como resultados nos anatomopatológicos de alguns pacientes do nosso estudo.

CONCLUSÕES

Devido à importância epidemiológica do CPNM e visto a crescente incidência dele na população mundial, impõe-se sua consideração como um problema de saúde pública. Neste estudo, evidenciamos uma maior incidência de câncer de pele em mulheres, um grupo com a maioria dos pacientes idosos e o diagnóstico mais frequente sendo o carcinoma basocelular. Logo, a maior compreensão acerca do perfil epidemiológico do câncer de pele nos pacientes atendidos em um Hospital de Referência, bem como o conhecimento da acurácia das biópsias realizadas, possibilitou uma melhor avaliação da prevalência e possíveis fatores de risco associados a este tipo de neoplasia nessa amostra da população. Desse modo, ressaltamos a necessidade de que mais estudos sejam realizados a fim de estabelecerem-se melhores estratégias de prevenção, com destaque para a realização de diagnóstico e tratamento precoces. ●

REFERÊNCIAS:

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). [Cited 2019 Jun 13]. Available from: <http://www.inca.gov.br>
2. Graffunder CM, Wyatt SW, Bewerse B, Hall I, Reilley B, Lee-Pethel R. Skin cancer prevention: the problem, responses, and lessons learned. *Health Educ Behav*. 1999;26(3):308-16.
3. Geller AC, Cantor M, Miller DR, et al. The environmental protection agency's national sun wise school program: sun protection education in US school (1999-2000). *J Am Acad Dermatol*. 2002;6(5):683-9.
4. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(1):1-13.
5. Imanichi D, Gasparello Filho JL, Moraes CF, Soterol RC, Gomes LO. Fatores de risco do câncer de pele não melanoma em idosos no Brasil. *Diagn Tratamento*. 2017;22(1):3-7.
6. Acosta AE. Carcinoma basocelular. En: *Guias de prática clínica en enfermedades neoplásicas*. Instituto Nacional de Cancerología. 2001;15-31.
7. Costa CS. Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre a sua prevenção. *Diagn Tratamento*. 2012;17(4):206-8.
8. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):574-97.
9. Reinehr CPH, Bakos RM. Ceratoses actínicas: revisão dos aspectos clínicos, dermatoscópicos e terapêuticos. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-57.
10. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1989-2007.
11. Zink BS. Câncer de pele: a importância do seu diagnóstico, tratamento e prevenção. *Revista HUPE*. 2014;13(supl.1):76-83.
12. Corrêa LHL, Popoaski CP, Custódio G, Gonçalves CO, Trevisol FS. Epidemiologia dos carcinomas espinocelulares na população atendida em Tubarão (SC), entre 1999 e 2009. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):572-7.
13. Karagas MR. Occurrence of cutaneous basal cell and squamous cell malignancies among those with a prior history of skin cancer. The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):1051-35.
14. Beralla CS, Blanco LFO, Yamane A. Análise dos dados epidemiológicos dos laudos de carcinoma espinocelular. *Rev Bras Clin Med São Paulo*. 2013;11(1):43-7.
15. Dergham AP, Muraro CC, Ramos EA, Mesquita LAF, Collaço LM. Distribuição dos diagnósticos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de pele no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *An Bras Dermatol*. 2004;79(5):555-9.
16. Custódio G, Locks LH, Coan MF, Gonçalves CO, Trevisol DJ, Trevisol FS. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Tubarão, Santa Catarina (SC), Brasil, entre 1999 e 2008. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):815-26.
17. Nasser N. Epidemiologia dos cânceres espinocelulares - Blumenau (SC) - Brasil, de 1980 a 1999. *An Bras Dermatol*. 2004;79(6):669-677.
18. 18 - Work Group, Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):560-78.
19. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019;118:10-34.
20. Simões JC, Campos ECR, Kamei DJ, et al. Análise do perfil epidemiológico, clínico e patológico de pacientes portadores de câncer de pele não melanoma no hospital evangélico de Curitiba. *Rev Med Res*. 2011;13(4):251-60.
21. Chinem VP, Miot HA. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Thessaly Puel de Oliveira  ORCID 0000-0002-8269-4266

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 pediatra e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Hillani da Silva Andrade  ORCID 0000-0001-7466-1731

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 pediatra e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

José Roberto Pegas  ORCID 0000-0002-2541-6008

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 pediatra e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Cristina Santos Ribeiro Bechara  ORCID 0000-0002-7723-2980

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 pediatra e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Reconstrução perioral após cirurgia micrográfica de Mohs: análise de 108 casos

Perioral reconstruction after Mohs micrographic surgery: analysis of 108 cases

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130022>

RESUMO

Introdução: a região perioral é comumente acometida por câncer de pele não melanoma. A cirurgia micrográfica de Mohs é o tratamento de escolha nessa área, com as maiores taxas de cura e preservação de tecido sadio. Há inúmeros métodos de reconstrução da região perioral, sendo sua escolha influenciada por características da ferida operatória e preferência do cirurgião.

Objetivos: descrever a experiência dos autores na reconstrução perioral após cirurgia micrográfica de Mohs e analisar os métodos de reconstrução mais utilizados.

Métodos: estudo retrospectivo de casos de reconstrução perioral submetidos à cirurgia de Mohs.

Resultados: foram incluídos 103 pacientes, totalizando 108 casos. O número médio de estágios da cirurgia micrográfica de Mohs foi de 1,4, e o tamanho médio dos defeitos, de 16mm. O fechamento primário foi a técnica mais empregada para reconstrução, seguido por retalhos, principalmente V-Y avanço simples e rotação. A associação entre métodos de reparo foi utilizada em 28,7%. Quatro pacientes tiveram complicações (necrose e infecção do enxerto, *trapdoor* e deiscência parcial de sutura).

Conclusões: fechamento primário foi o método mais frequente de reparo, seguido pelos retalhos. Conhecer as estratégias de reconstrução e possibilidades de associações é fundamental para a adequada restauração da região perioral, mantendo-se funcionalidade, sensibilidade e estética do local.

Palavras-chave: Cirurgia de Mohs; Lábio; Neoplasias cutâneas; Neoplasias labiais

ABSTRACT

Introduction: The perioral region is commonly affected by non-melanoma skin cancer. Mohs micrographic surgery is the treatment of choice in this area because it has the highest cure rate and preserves healthy tissue. Several methods are available for restoring the perioral region, and their selection is influenced by the surgical wound characteristics and the surgeon's preference.

Objective: Describe the authors' experience in perioral reconstruction after Mohs micrographic surgery and analyze the repair methods most frequently performed.

Methods: Retrospective study of consecutive cases submitted to Mohs surgery and perioral reconstruction.

Results: The study included 108 cases from 103 patients. The mean number of Mohs surgery stages was 1.4, and the mean defect size was 16 mm. Primary closure was the most used technique for reconstruction, followed by flaps (mainly V-Y, single advancement, and rotation). The association of repair methods was used in 28.7% of cases, mostly combined with flaps. Four patients had complications (necrosis and graft infection, *trapdoor* effect, and partial wound dehiscence).

Conclusion: Primary closure was the most frequent repair method, followed by flaps. Knowing reconstruction strategies and possibilities of associations is essential for proper restoration of the perioral region, maintaining its functionality, sensitivity and aesthetics.

Keywords: Lip; Lip neoplasms; Mohs surgery; Skin neoplasms

Artigo Original

Autores:

Flávia Trevisan¹
Nataly Portilla Maya²
Guilherme Canho Bittner³
Bruno de Carvalho Fantini⁴
Felipe Bochnia Cerci^{5,6}

- 1 Serviço de Dermatologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.
- 2 Serviço de Dermatologia, Clínica Erasmo, Valledupar, Colombia.
- 3 Serviço de Dermatologia, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande (MS), Brasil.
- 4 Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, Ribeirão Preto (SP), Brasil.
- 5 Mohs Curitiba, Clínica Cepelle, Curitiba (PR), Brasil.
- 6 Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência:

Flávia Trevisan
Email: flaviatrevisan1@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 14/02/2021

Decisão final: 04/04/2021

Como citar este artigo:

Trevisan F, Maya NP, Bittner GC, Fantini BC, Cerci FB. Reconstrução perioral após cirurgia micrográfica de Mohs: análise de 108 casos. *Surg Cosmet Dermatol.* 2021;13:e20210022.



INTRODUÇÃO

A região perioral é comumente acometida por câncer de pele não melanoma. Sua porção cutânea é mais acometida por carcinoma basocelular (CBC), enquanto no vermelhão (mucosa) o carcinoma espinocelular (CEC) é o prevalente.¹ Tumores cutâneos malignos na região perioral têm como primeira indicação de tratamento a remoção cirúrgica, seja pela cirurgia convencional ou por meio da cirurgia micrográfica.²

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) é preferível na região perioral, pois apresenta as vantagens de maior taxa de cura e preservação de tecido sadio.³ A taxa de cura mais alta é proveniente do exame completo das margens cirúrgicas durante o ato operatório.⁴ Na cirurgia convencional, por sua vez, cerca de 1% das margens é examinada.⁵ A preservação de tecido sadio na CMM pode poupar o paciente de reconstruções mais complexas. Entretanto, mesmo com a CMM, reconstruções elaboradas podem ser necessárias, e o exame completo das margens é fundamental para realizá-las com segurança.²

Para a escolha do método de reconstrução da região perioral, deve-se considerar, entre outros fatores, o tamanho da ferida operatória, sua localização (subunidade da região perioral acometida) e sua profundidade. Um resultado cirúrgico satisfatório é alcançado quando a funcionalidade, a mobilidade, a sensibilidade e a estética do local são mantidas.²

O presente estudo tem como objetivos descrever a experiência dos autores na reconstrução perioral após CMM e analisar os métodos de reconstrução mais utilizados.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de casos consecutivos submetidos à CMM e à reconstrução perioral pelos autores, entre janeiro de 2017 e agosto de 2020. Os casos foram provenientes das clínicas privadas dos autores e de um hospital universitário onde um dos autores atua. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética, protocolo 30743520.2.0000.0103.

Com exceção de uma cirurgia realizada com anestesia local e sedação, todas foram realizadas sob anestesia local. No pós-operatório, antibióticos (cefalexina 500mg 6/6h por sete dias, cefadroxila 500mg 12/12h por quatro dias ou amoxicilina 500mg 8/8h por sete dias) foram utilizados em cirurgias mais complexas, de longa duração ou quando houve remoção de porção significativa da mucosa.

Para análise dos dados, foi realizada revisão da documentação fotográfica e dos seguintes dados: idade, gênero, fototipo de Fitzpatrick, características do tumor, tamanho da ferida e subunidades anatômicas envolvidas, número de estágios da CMM, reconstrução realizada, uso de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes e complicações pós-operatórias.

As subunidades periorais foram divididas em lábio cutâneo superior (LCS), lábio cutâneo inferior, filtrum, triângulo apical, vermelhão superior e vermelhão inferior (Figura 1).⁶ Os métodos de reconstrução foram divididos em cicatrizações por segunda intenção, fechamento primário, retalhos ou enxerto. Quando mais

de um método foi utilizado, denominou-se reconstrução combinada. Para análise dos métodos de reparo, foram apenas considerados os reparos para fechamento das subunidades periorais.

As complicações foram separadas em dois grupos, de curto ou de longo prazo. Foram consideradas de curto prazo: sangramento que necessitou de reintervenção, hematoma, infecção, deiscência e necrose do retalho/enxerto (parcial ou total). As de longo prazo foram definidas como distorção anatômica considerável e comprometimento funcional (dificuldade de fala, capacidade de sucção ou dificuldade de mastigação).

RESULTADOS

Foram incluídos 103 pacientes, totalizando 108 casos no estudo. Os dados demográficos e cirúrgicos estão descritos na tabela 1. O tumor prevalente em todas as subunidades periorais foi o CBC, exceto no vermelhão inferior, em que apenas foram tratados CECs (dez invasivos e um *in situ*).

As subunidades periorais estão demonstradas na figura 1. A subunidade primariamente mais acometida foi o lábio cutâneo superior (n=83), seguido do vermelhão inferior (12), triângulo apical (5), filtrum (4), lábio cutâneo inferior (3) e vermelhão superior (1). Em 35 casos, o tumor estendeu-se por mais de uma subunidade perioral, sendo que em 12 desses a extensão atingia outra unidade facial (principalmente malar, em oito casos). Apenas três casos tiveram defeitos de espessura total do lábio.

Reconstrução com único método foi realizada em 77 casos e associação de métodos em 31 casos, sendo a mais utilizada a de retalhos combinada a outros métodos. No total, os retalhos foram empregados 50 vezes, metade como técnica única e metade associada a outros métodos. Os seguintes retalhos foram utilizados: V-Y (n=15), avanço simples (n=14), rotação (n=11), transposição (n=4), avanço duplo (n=3), dobradiça (n=2) e retalho tunelizado (n=1).

Para tumores envolvendo primariamente o LCS, o fechamento primário foi empregado em 47 casos (Figura 2), sendo que em nove foi associado enxerto (Figura 3) e em um, enxerto e retalho de avanço. A segunda técnica mais empregada nesta subunidade anatômica foram os retalhos (Figura 4), em 33 casos, com o principal sendo o de rotação (n=10) (Figura 5). Dois pacientes foram encaminhados pela cirurgia plástica para realização de CMM e, após o seu término, retornaram para reconstrução com o fechamento plástico. Ambos foram restaurados com fechamento primário.

No vermelhão inferior, dez casos foram reparados com fechamento primário e, desses, três foram associados a retalho de avanço e dois a fechamento por segunda intenção. Um caso extenso, porém superficial, foi deixado cicatrizar por segunda intenção. No triângulo apical, filtrum, vermelhão superior e lábio cutâneo inferior, o método mais empregado também foi o fechamento primário.

Nas feridas que se estendiam além de uma subunidade perioral (n=35), o método principal mais empregado para reconstrução foram os retalhos (n=17) (Figura 6), seguido de fechamento primário (n=15) e enxertos (n=2). Dentre esses 35 casos, quatro necessitaram de associação de mais de dois métodos de reparo (Figura 7).

TABELA 1: Dados demográficos e cirúrgicos dos 103 pacientes e 108 casos avaliados

Idade (anos)	Gênero	Fototipo	Anteagregantes	Uso de ATB pré-operatório	Uso de ATB pós-operatório	
64 (32 to 91)	Masculino	I	8 (7,8%)	18 (17,4%)	27 (26,2%)	51 (49,5%)
		II	55 (53,4%)			
	Feminino	III	38 (36,9%)			
		IV	2 (1,9%)			

Tipos histológicos	Primários	Tamanho do tumor (mm)	Tamanho do defeito (mm)	Números de estágio cirúrgico	Reconstrução com único método
CBC	86 (76,6%)	11,5 (2 to 50)	16,3 (4 to 70)	1,40 (1 to 4)	77 (71,3%)
CEC	18 (16,7%)				Fechamento primário 47 Retalhos 28 Rotação 8 Avanço simples 6 V-Y 6 Avanço duplo 2 Transposição 2 Tunelizado 1 Segunda intenção 3 Enxerto 2
CEC <i>in situ</i>	2 (1,9%)				
Fibroxioma atípico	1 (0,9%)				
Carcinoma de células de Merkel	1 (0,9%)				

Fem: feminino, Masc: masculino, ATB: antibiótico, CBC: carcinoma basocelular, CEC: carcinoma espinocelular, CECis: carcinoma espinocelular *in situ*, FXA: fibroxantoma atípico, MM: milímetros.

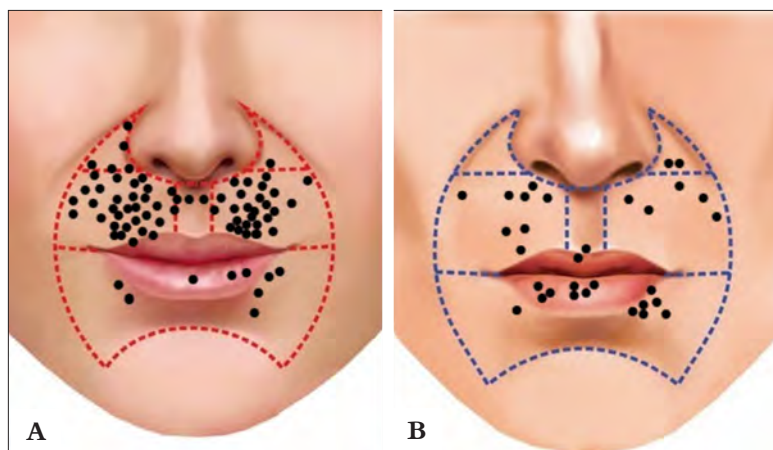


FIGURA 1: Região perioral e suas subunidades anatômicas. As marcações indicam os locais dos tumores em mulheres (A) e homens (B)

Antibioticoterapia profilática pré-operatória foi utilizada em 27 pacientes e pós-operatória, em 51. Complicações ocorreram em quatro casos: dois *trapdoor* tratados com corticoide injetável, uma deiscência parcial e uma infecção com necrose de enxerto (Figura 8). Esse último caso culminou com perda parcial da capacidade de sucção devido à ressecção de boa parte do músculo orbicular. As demais complicações evoluíram com resolução satisfatória.

DISCUSSÃO

A reconstrução cirúrgica da região perioral pode influenciar a funcionalidade da boca, a sua estética e até mesmo impactar

as interações sociais dos pacientes.² Tumores tratados pela exérese cirúrgica convencional podem gerar defeitos de tamanho e espessura consideráveis de forma desnecessária ao “sacrificar pele sadia”, que podem precisar de retalhos complexos, às vezes com equipes multidisciplinares na abordagem, mais de um tempo cirúrgico e uma recuperação que gera morbidades significativas.^{6,7} Por sua vez, a CMM preserva pele sadia, pois permite examinar por completo as margens cirúrgicas no intraoperatório, levando a reconstruções com menor morbidade e menor risco de complicações. Além disso, a CMM permite realizar métodos de reconstrução complexos com a segurança de que o tumor foi removido por completo.² O

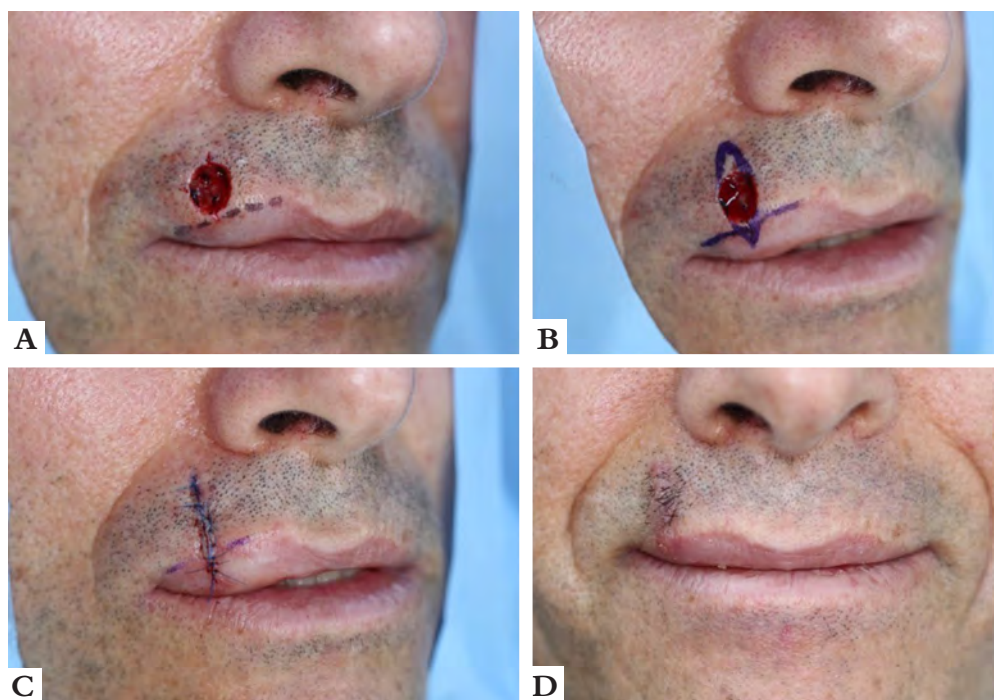


FIGURA 2: Fechamento primário.
A - Ferida operatória envolvendo LCS direito.
B - Desenho do fechamento primário. Notar caneta utilizada para demarcar os limites entre o vermelhão e o LCS para orientar reaproximação.
C - Pós-operatório imediato.
D - Pós-operatório de 15 dias

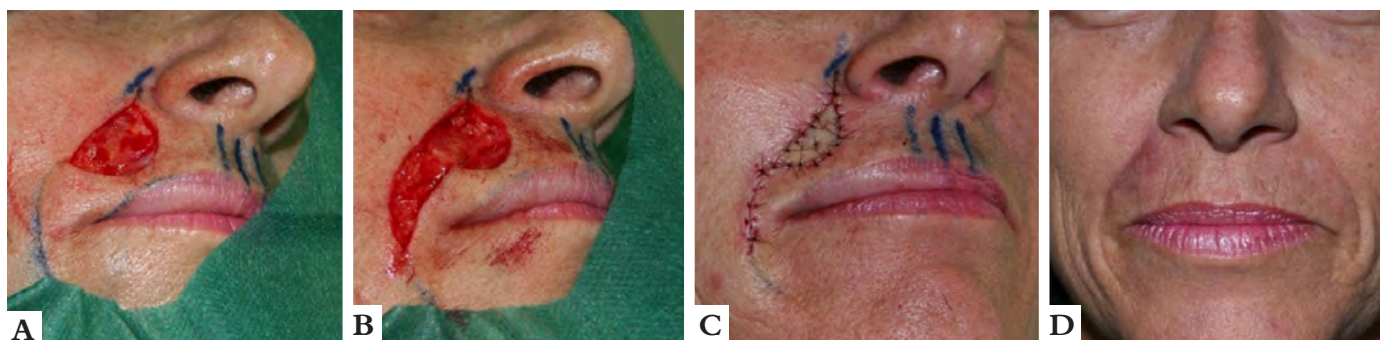


FIGURA 3: Enxerto de Burow. **A** - Ferida operatória do LCS direito. **B** - Triângulo de Burow inferior removido no SNG direito. **C** - Pós-operatório imediato após fechamento primário e utilização do triângulo de Burow inferior para enxerto de pele. **D** - Pós-operatório tardio

presente estudo demonstrou a variedade de opções de reconstrução para a região perioral.

De forma semelhante a publicações prévias, o CBC foi o tumor maligno prevalente na porção cutânea do lábio, enquanto o CEC foi o mais comum (e único) encontrado no vermelhão.¹ Em 32% dos casos (n=35), o tumor estendeu-se por mais de uma subunidade perioral, sendo que, em 11%, a extensão atingia outra unidade facial (principalmente malar). Isso demonstra a complexidade que as reconstruções dos tumores da região perioral podem atingir. O acometimento de outros locais além do sulco nasogeniano (SNG) é importante, pois, em determinados casos, é preferível associarem-se métodos de reconstrução para melhores resultados.

As feridas operatórias pós-remoção de câncer da região perioral podem ser divididas de acordo com espessura, tamanho e localização, fatores que norteiam a escolha do método de re-

construção.⁸ Em uma revisão de 2009, o método mais utilizado para a reconstrução da região perioral foi o fechamento primário.⁹ No presente estudo, 77 reconstruções foram com método único de reparo, principalmente por fechamento primário (n=47) (Figura 2), seguidas por retalhos (n=25). Nas reconstruções com técnicas combinadas (n=31), o método secundário mais associado foi o de enxertos (n=14) (Figura 3), seguido de retalhos (n=9), de cicatrização por segunda intenção (n=7) e, em um caso, o método secundário associado foi o de fechamento primário. Esses dados demonstram a importância do conhecimento de uma variedade de técnicas cirúrgicas para adequada restauração da região perioral. Importante ter em mente que feridas na mucosa sem envolvimento do músculo orbicular podem ser deixadas cicatrizar por segunda intenção, obtendo-se ótimos resultados conforme descrito na literatura.¹⁰⁻¹² Vale salientar que

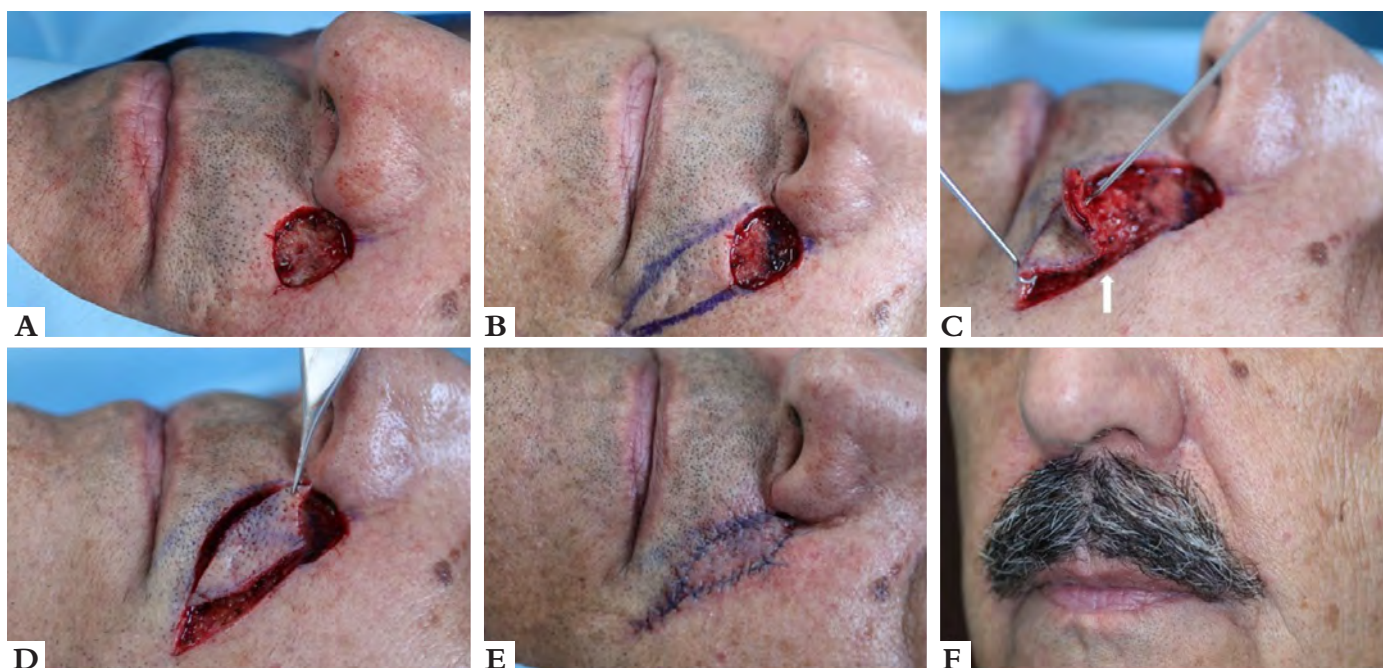


FIGURA 4: Retalho V-Y. **A** - Ferida operatória do LCS esquerdo e triângulo apical, adjacente ao SNG. **B** - Desenho do retalho. **C** - Retalho descolado. A seta branca indica seu pedículo. **D** - Movimento do retalho. **E** - Pós-operatório imediato. **F** - Pós-operatório de quatro meses



FIGURA 5: Retalho de rotação do SNG. **A** - Ferida operatória do LCS direito e triângulo apical, adjacente ao SNG. **B** - Desenho do retalho. **C** - Retalho descolado no plano supramuscular. **D** - Movimento do retalho. **E** - Pós-operatório imediato. Notar arco da rotação no SNG. **F** - Pós-operatório de seis meses

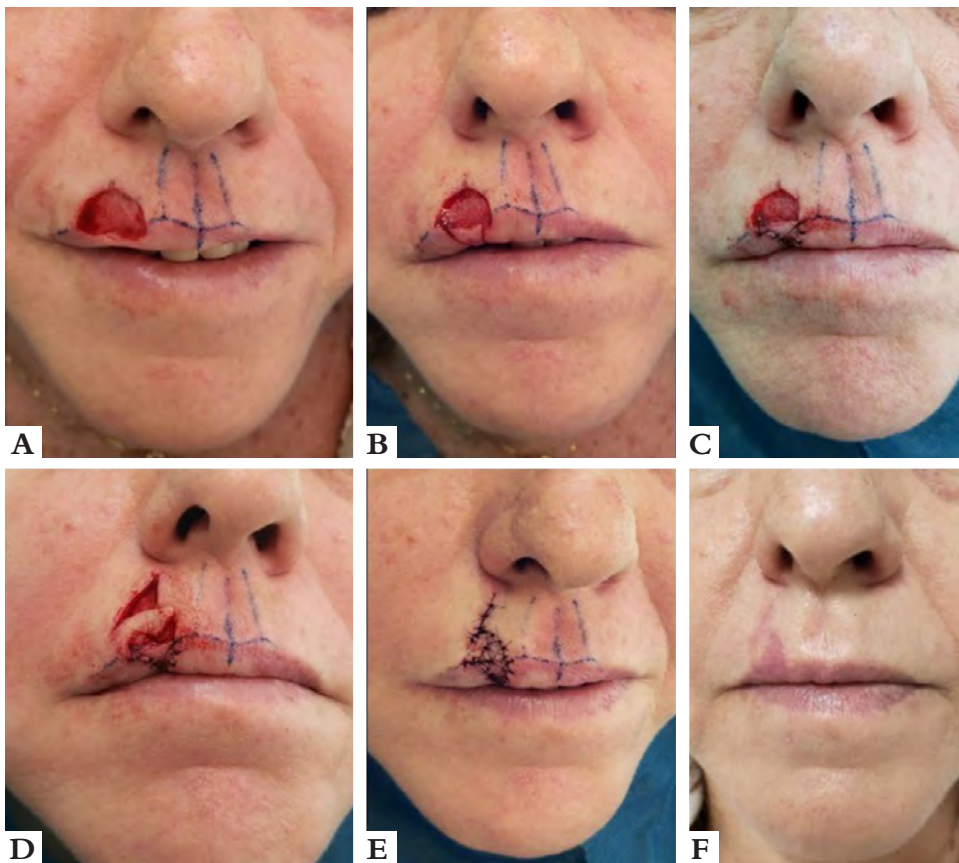


FIGURA 6: Retalho de transposição cutânea combinado com V-Y de mucosa.

A - Ferida operatória envolvendo LCS direito e vermelhão.
B - Retalho V-Y (em ilha) mucoso incidado.
C - Retalho V-Y de mucosa suturado.
D - Retalho cutâneo de transposição sendo deslocado em direção à ferida do LCS direito.
E - Pós-operatório imediato.
F - Pós-operatório tardio. O eritema do retalho cedeu com o tempo

essa opção geralmente só é possível quando realizada a CMM já que na técnica convencional remove-se margem profunda maior devido ao exame posterior e apenas por amostragem (1 a 2% normalmente).⁵

No LCS, subunidade mais acometida, o fechamento primário isolado foi empregado em 37 casos. Retalhos foram empregados em 33 casos, sendo os mais frequentes V-Y (Figura 4), avanço (Figura 9) e rotação (Figura 5). Quando realizados de forma adequada, os retalhos de avanço e de rotação têm bons resultados na região perioral, permitindo manutenção da função, sensibilidade e simetria dos lábios, além de evitar microstomia.¹³ O resultado estético desses retalhos é satisfatório por manterem a coloração e a textura dos tecidos ao redor do defeito cirúrgico, além de permitirem camuflar as cicatrizes nos limites das unidades anatômicas faciais.^{14,15} Para o retalho de avanço, é fundamental posicionar as incisões entre as subunidades anatômicas (vermelhão/LCS, LCS/base da asa nasal) sempre que possível.¹⁶ No caso da rotação, o arco do retalho deve ser posicionado no SNG, de tal forma que fique camuflado após a cicatrização. Em casos em que é necessária maior mobilidade do retalho de rotação, pode-se realizar um *back cut* na porção distal do arco.¹⁵

O retalho em ilha V-Y é indicado, de preferência, quando uma das incisões pode ser camuflada no SNG. Em casos extensos, próximos ao filtrum e que acometam quase a totalidade da

área entre véstíbulo nasal e vermelhão, deve-se considerar remover o restante da pele para camuflar ambas as incisões, uma entre vermelhão e LCS e a outra entre nariz e LCS.¹⁷ Além do desenho oblíquo/lateral, o retalho em ilha V-Y pode ser realizado verticalmente para feridas no filtrum ou adjacentes a ele. O retalho em ilha também é capaz de recrutar tecido além do SNG, entretanto deve-se ter em mente que em tais casos o apagamento do SNG pode gerar assimetria visível. De qualquer forma, em tais casos, são poucas as opções que não levam a algum grau de assimetria do SNG. Como todo retalho em ilha, deve-se “afinar” sua porção proximal de acordo com a espessura da ferida operatória para reduzir o risco de *trapdoor*.¹⁷

Com a preservação de tecido sadio decorrente da CMM, os defeitos têm menor tamanho e espessura do que quando realizada cirurgia convencional, muitas vezes reduzindo-se a necessidade de reparos mais complexos.¹⁸ No presente estudo, além de V-Y, avanço e rotação, também foram utilizados retalho de transposição (Figura 6) e tunelizado. Retalhos indicados para feridas extensas de espessura total, como o retalho de Abbé ou Karapandzic, não foram realizados no presente estudo já que os três casos de espessura total foram relativamente pequenos e manejados com reconstruções menos complexas.⁷

É importante ressaltar que o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) não recomenda a realização de retalhos nos casos

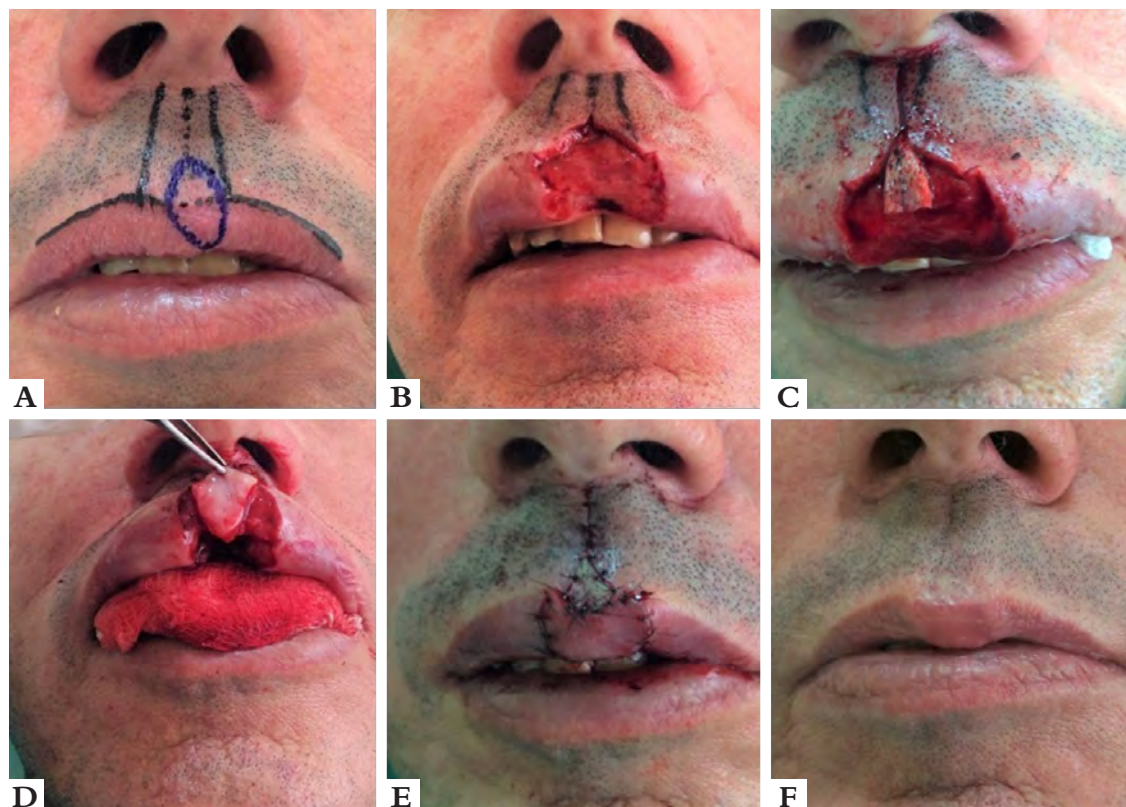


FIGURA 7: Retalho V-Y associado a enxerto de Burow.
A - Carcinoma basocelular mal delimitado.
B - Ferida operatória envolvendo filtrum e vermelhão.
C - Enxerto de Burow fixado para restaurar o filtrum.
D - Retalho V-Y de mucosa sendo deslocado para restaurar o vermelhão.
E - Pós-operatório imediato.
F - Pós-operatório tardio. Notar adequada recriação do arco do cupido.

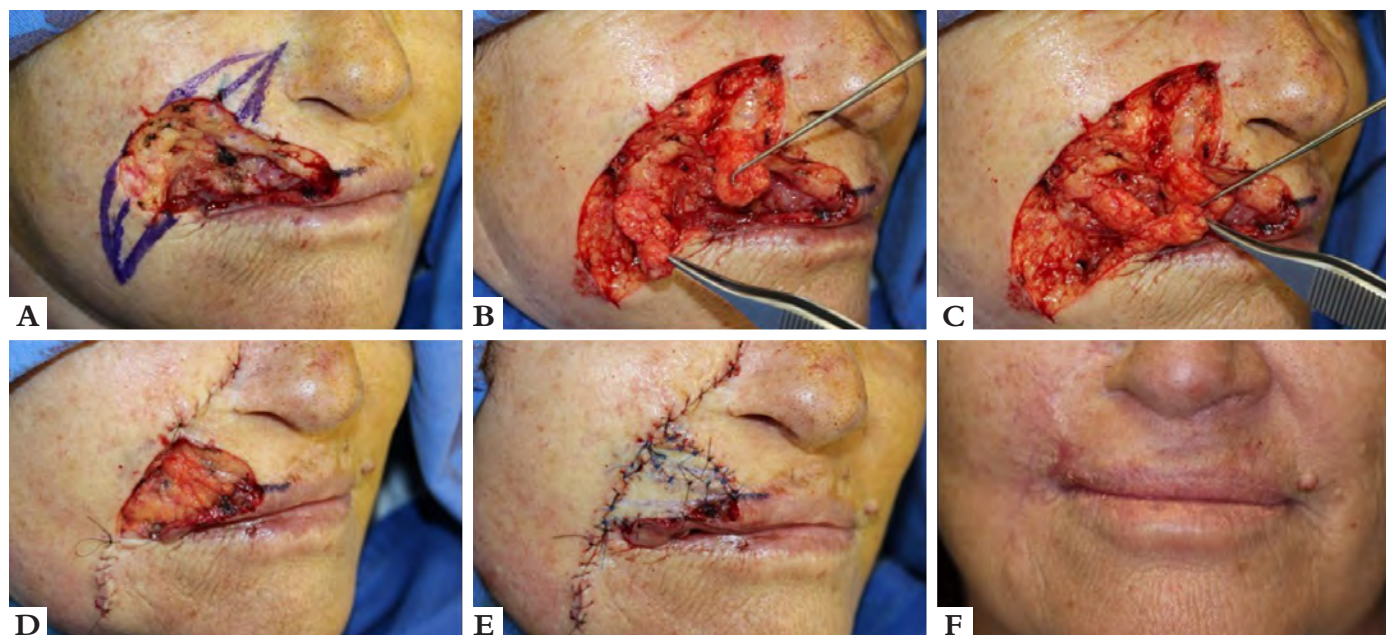


FIGURA 8: Retalho em dobradiça duplo, combinado com enxertos de Burow e segunda intenção. **A** - Ferida operatória extensa e profunda. Desenho do fechamento primário da região malar. **B-C** - Retalhos em dobradiça com tecido subcutâneo da região malar usados para recriação do volume do LCS. **D** - Notar reposição do volume do LCS após sutura dos retalhos em dobradiça. **E** - Pós-operatório imediato. Enxertos cutâneos provenientes da região malar. Pequena área no vermelhão deixada para cicatrizar por segunda intenção. **F** - Pós-operatório de quatro meses. A assimetria nasal é decorrente de cirurgia prévia realizada por outro Serviço

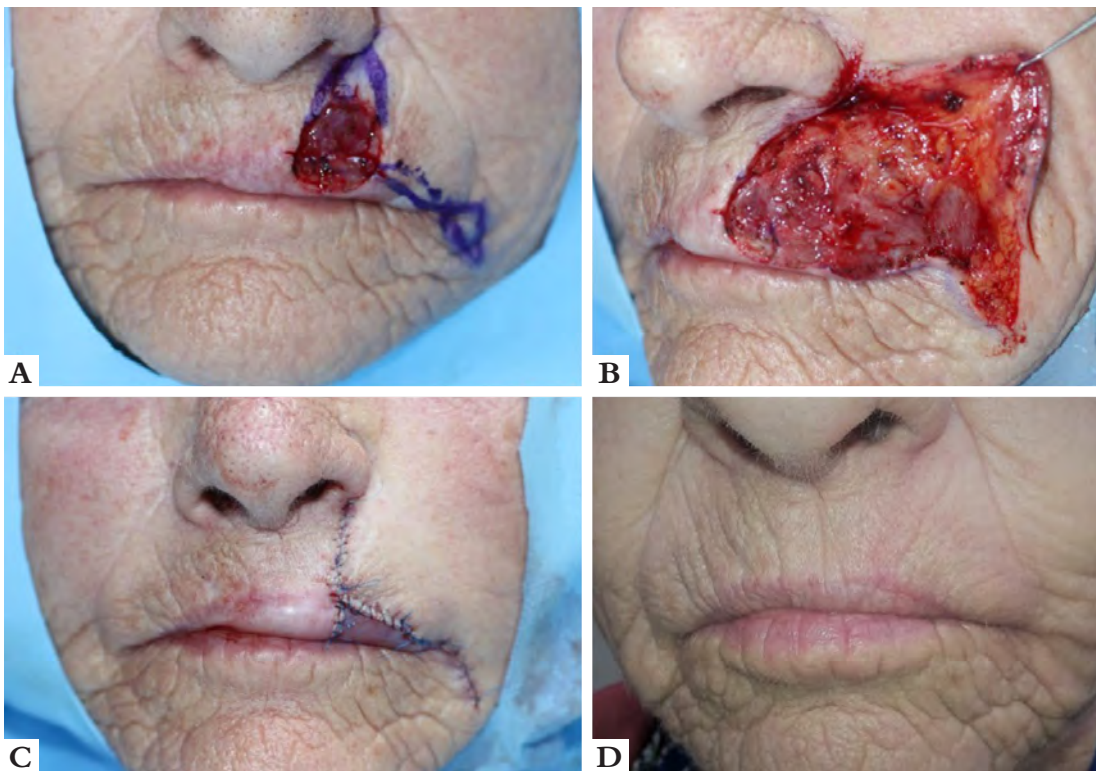


FIGURA 9: Retalho de avanço lateral.

A - Ferida operatória envolvendo LCS esquerdo e vermelhão após remoção de fibroxantoma atípico. Desenho do retalho ilustrado.

B - Retalho descolado. Na região do LCS, o plano de deslocamento é supramuscular, enquanto na região além do SNG, é no tecido subcutâneo. Deve-se atentar para não aprofundar o descolamento nessa região.

C - Pós-operatório imediato. O triângulo de Burow inferior foi removido em três porções: inferiormente à ferida; crescente no retalho e no sulco lábio mentoniano.

D - Pós-operatório de quatro meses

em que as margens cirúrgicas não foram avaliadas por completo.¹⁹ Isso limita as opções de reconstrução, prejudicando a restauração funcional e estética. Portanto, a CMM, além de ter as maiores taxas de cura para o tratamento de carcinomas cutâneos, permite que o cirurgião de Mohs restaure a ferida com segurança e com o uso de retalhos, os quais podem ser necessários para melhores resultados.⁵

O uso de antibióticos pré e pós-operatório é um tema controverso em cirurgia dermatológica.²⁰⁻²³ Cirurgias de pele são consideradas limpas, mas a proximidade com a cavidade oral torna a região perioral uma localização com maior chance de cirurgias potencialmente contaminadas.²⁴ No presente estudo, a antibioticoterapia profilática pré-operatória foi utilizada em 26,2% dos casos e a pós-operatória, em 49,5%, refletindo a dificuldade de antecipar a extensão da ferida e a forma de reconstrução a ser realizada. Com uma média baixa de estágios cirúrgicos (que reduz o tempo cirúrgico) e indicação apropriada de antibioticoterapia, houve apenas um caso de infecção operatória de um CBC esclerodermiforme recidivado (tratado por cirurgia convencional oito anos antes), que se estendia do LCS até o vermelhão superior e filtrum, com um defeito cirúrgico de 48mm e fechamento com retalho em dobradiça associado a enxerto e segunda intenção. Neste caso, apesar do uso de antibiótico pré e pós-operatório, houve infecção e necrose do enxerto, mas os cuidados pós-operatórios e manutenção de antibiótico fizeram com que a evolução fosse satisfatória, exceto pelo discreto comprometimento funcional (sucção) secundário à perda significativa de músculo orbicular devido à agressividade do tumor (Figura 8).

Outras complicações foram dois casos de *trapdoor*, um submetido à reconstrução por V-Y e um tunelizado, ambos

no LCS. Os dois evoluíram bem com infiltração de corticoide (triancinolona acetona 20mg/ml). Também houve um caso de deiscência parcial de sutura de um CBC na região do triângulo apical submetido a fechamento primário.

Preservar a função e o volume da região perioral é desafiador, pois mesmo pequenos defeitos podem prejudicar a movimentação, a competência e a simetria dos lábios; e todo o esforço do cirurgião deve ser depositado na resolução da doença com um resultado cirúrgico estético-funcional satisfatório. Conforme recomendado pelo NCCN, reconstruções em áreas nobres devem idealmente ser realizadas após ressecção completa do tumor, confirmada por análise histológica de 100% das margens cirúrgicas durante a cirurgia, como realizado na CMM.¹⁹ O cirurgião de Mohs deve estar apto a realizar reconstruções simples e complexas na região perioral. Casos muito complexos podem requerer abordagem multidisciplinar com envolvimento de colegas da cirurgia plástica e cirurgia de cabeça e pescoço.

CONCLUSÕES

O fechamento primário foi a técnica mais empregada para reconstrução, seguido por retalhos, principalmente V-Y, avanço simples e rotação. A associação de mais de um método de fechamento foi empregada em 28,7% dos casos e deve ser lembrada como alternativa, principalmente quando a ferida envolver subunidade cutânea e mucosa, como LCS e vermelhão, por exemplo.

Conhecer as estratégias de reconstrução e possibilidades de associações é fundamental para a adequada restauração da região perioral, mantendo-se funcionalidade, sensibilidade e estética do local. ●

REFERÊNCIAS

- Queen D, Knackstedt T, Polacco MA, Collins LK, Lee K, Samie FH. Characteristics of Nonmelanoma SkinCancers of Cutaneous Perioral and Vermilion Lip Treated by Mohs Micrographic Surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):305-11.
- Hafiji J, Hussain W, Salmon P. Reconstruction of perioral defects post-Mohs micrographic surgery: a dermatological surgeon's approach. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):145-50.
- Hafiji J, Hussain W, Salmon P. Mohs surgery spares the orbicularis oris muscle, optimizing cosmetic and functional outcomes for tumours in the perioral region: a series of 407 cases and reconstructions by dermatological surgeons. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):294-6.
- Tolkachiov SN, Brodland DG, Coldiron BM, Fazio MJ, Hruza GJ, Roenigk RK, *et al*. Understanding Mohs Micrographic Surgery: a review and practical guide for the nondermatologist. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(8):1261-71.
- Kimyai-Asadi A, Goldberg LH, Jih MH. Accuracy of serial transverse cross-sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):469-74.
- Gaylon S W, Frodel JL. Lip and perioral defects. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001;34(3):647-66.
- Wollina U. Reconstructive surgery in advanced perioral non-melanoma skin cancer. Results in elderly patients. *J Dermatol Case Rep*. 2014;8(4):103-7.
- Johnson AR, Egeler SA, Wu WW, Bucknor A, Ibrahim AMS, Lin SJ. Facial reconstruction after Mohs Surgery: a critical review of defects involving cheek, forehead and perioral region. *J Craniofac Surg*. 2019;30(2):400-7.
- Faulhaber J, Geraud C, Goerdts S, Koenen W. Functional and aesthetic reconstruction of full-thickness defects of the lower lip after tumor resection: analysis of 59 cases and discussion of a surgical approach. *Dermatol Surg*. 2010;36(6):859-67.
- Gloster J, Hugh M. The use of second-intention healing for partial-thickness Mohs defects involving the vermilion and/or mucosal surfaces of the lip. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(6):893-7.
- Aimee LL, Hanke CW. Second intention healing for intermediate and large postsurgical defects of the lip. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):832-5.
- Donigan JM, Millican EA. Cosmetic and Functional Outcomes of Second Intention Healing for Mohs Defects of the Lips. *Dermatol Surg*. 2019;45(1):26-35.
- Ergün SS. Reconstruction of the labiomental region with local flaps. *Dermatol Surg*. 2002;28(9):863-5.
- Joo-Hak K, Ahn CH, Kim S, Lee WS, Oh S. Effective method for reconstruction of remaining lower lip vermilion defect after a mental V-Y advancement flap. *Arch Craniofac Surg*. 2019; 20(2):76-83.
- Cerci, FB. Rotation flap for the reconstruction of the cutaneous upper lip after Mohs micrographic surgery. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(2):83-6.
- Tolkachiov SN. Reconstruction for a large central upper mucosal lip defect. *Dermatol Surg*. Epub March 2020.
- Griffin GR, Weber S, Baker, Shan R. Outcomes following V-Y advancement flap reconstruction of large upper lip defects. *Arch Facial Plast Surg*. 2012;14(3):193-7.
- Touma DJ. Mohs' surgery to reduce the size of facial defects and necessity for complex repairs. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(6):1601.
- Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, *et al*. Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(5):574-97.
- Levin EC, Chow C, Makhzoumi Z, Jin C, Shiboski SC, Arron ST. Association of postoperative antibiotics with surgical site infection in Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*. 2019;45(1):52-7.
- Ahmed M, Gniadecki R, Taher, M. Oral and intra-incisional antibiotic prophylaxis in Mohs Surgery: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Surg*. 2020;46(4):558-60.
- Taylor O, Li JN, Carr C, Garcia A, Tran S, Srivastava D, *et al*. The effect of antibiotic prophylaxis on infection rates in Mohs micrographic surgery: a single institution retrospective study. *Arch Dermatol Res*. Epub Oct 2020.
- Lin MJ, Dubin DP, Giordano CN, Kriegel DA, Hooman K. Antibiotic practices in Mohs Micrographic Surgery. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(5):493-7.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). "Patient Safety Protocol." Em *The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual*. 2008.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Flávia Trevisan  ORCID 0000-0001-5855-3685

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

Nataly Portilla Maya  ORCID 0000-0002-0325-7640

Aprovação da versão final do manuscrito; Elaboração e redação do manuscrito; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica do manuscrito.

Guilherme Canho Bittner  ORCID 0000-0002-5892-4391

Análise estatística; Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Bruno de Carvalho Fantini  ORCID 0000-0003-1192-8376

Análise estatística; Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Felipe Bochnia Cerci  ORCID 0000-0001-9605-0798

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



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Tratamento da unha em gancho com a técnica de Bakhach: estudo retrospectivo

Treatment of hook nails using the Bakhach's technique: a retrospective study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130039>

RESUMO

Introdução: a causa da unha em gancho é o trauma do hiponíquio. A lâmina ungueal se apresenta com hipercurvatura longitudinal de concavidade volar, causando perda funcional, comprometimento estético e dor.

Objetivo: avaliar os resultados na pesquisa de 20 prontuários de pacientes submetidos a cirurgias de correções de unhas em gancho de etiologias traumáticas.

Métodos: estudo retrospectivo transversal epidemiológico, de 2010 a 2018, de prontuários de pacientes submetidos à técnica cirúrgica de Bakhach, no ambulatório de Cirurgia da Mão do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Resultados: 20 dedos acometidos. Sete vítimas de acidente com objetos cortantes, cinco com máquinas tipo prensa, cinco com portas, um com janela, um com motocicleta e um por mordida de cachorro. O dedo com maior incidência foi o médio (12 casos); seguido do indicador (cinco casos) e do anelar (três casos). A queixa principal foi estética (11); dor (seis) e funcional (três). Todos tiveram amputações digitais distais transversas do tipo II e foram submetidos a tratamento cirúrgico. A cirurgia de reconstrução ocorreu entre quatro e 25 meses pós-trauma.

Conclusão: 15 ficaram satisfeitos, embora dois destes tenham relatado dor: um na articulação interfalângica distal e o outro no hiponíquio. O acompanhamento variou de seis meses a dois anos.

Palavras-chave: Doenças da unha; Traumatismos dos dedos; Traumatismos da mão; Unhas malformadas

ABSTRACT

Introduction: The cause of the hook nail is the trauma of the hyponychium. The nail plate presents longitudinal hypercurvature of volar concavity, causing functional loss, aesthetics concerns, and pain.

Objective: To evaluate the research results of 20 medical records of patients submitted to hook nail correction surgeries of traumatic etiologies.

Methods: Epidemiological, cross-sectional, retrospective study of patients' medical records who were submitted to Bakhach's surgical technique, from 2010 to 2018, in the Hand Surgery Outpatient Clinic of the Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo.

Results: We analyzed 20 affected fingers: 7 were victims of accidents with sharp objects, 5 with press machines, 5 with doors, 1 with window, 1 with motorcycle, and 1 due to a dog bite. The finger with the highest incidence was the middle finger (n=12), followed by the index finger (n=5), and ring finger (n=3). The main complaint was aesthetics (n=11); pain (n=6), and functional (n=3). All cases had type II distal digital transverse amputations and underwent surgical treatment. The reconstruction surgery occurred between 4 and 25 months after the trauma.

Conclusion: 15 patients were satisfied and two felt pain: one in the distal interphalangeal joint and the other in the hyponychium. The follow-up ranged from 6 months to 2 years.

Keywords: Finger injuries; Hand injuries; Nail diseases; Nails malformed

Artigo Original

Autores:

Francisco Milton da Silva Junior¹
Marcelo Tavares Oliveira¹
Luiz Carlos Angelini¹
Wu Tu Chung²

¹ Hospital do Servidor Público Municipal, Cirurgia da Mão, São Paulo (SP), Brasil.

² Hospital do Servidor Público Municipal, Ortopedia e Traumatologia, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Francisco Milton da Silva Junior
Email: fmiltonjr@hotmail.com /
E-mail alternativo: fmiltonjr@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.
Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 29/04/2021
Decisão final: 04/06/2021

Como citar este artigo:

Silva Junior FM, Oliveira MT, Angelini LC, Chung WT. Tratamento da unha em gancho com a técnica de Bakhach: estudo retrospectivo. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210039.



INTRODUÇÃO

As amputações da extremidade da falange distal podem resultar em perdas ósseas e teciduais que dificultam o fechamento da ferida. A unha em gancho é a deformidade causada pela lesão traumática do hiponíquio, sendo que a lâmina ungueal apresenta hipercurvatura longitudinal de concavidade volar. O paciente queixa-se de incapacidade funcional, prejuízo estético e dor.^{1,2,3,4,5}

O objetivo desta pesquisa foi demonstrar a necessidade da técnica cirúrgica de Backhach para a reabilitação funcional do dedo acometido de unha em gancho com a satisfação estética do paciente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 20 prontuários de pacientes atendidos no Ambulatório de Cirurgia da Mão do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, todos portadores de unha em gancho de etiologia traumática, entre 2010 e 2018. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) não foi aplicado, considerando o momento pelo qual o mundo passa, devido à pandemia do coronavírus, bem como o fato apontado pelos pesquisadores de que algumas cirurgias foram realizadas há muitos anos. Uma vez que os pesquisadores se comprometeram explicitamente com o sigilo e cuidado com a confidencialidade dos dados, o comitê de ética em pesquisa considerou pertinente a dispensa de TCLE.

De acordo com os prontuários, as cirurgias foram realizadas sob anestesia, com injeção de 3ml de lidocaína 2% sem vasoconstritor, na bainha dos tendões flexores. O garroteamento foi realizado com dedo de luva, a lâmina ungueal foi retirada e foram realizadas duas incisões laterais em cada lado do paroníquio. Entre estas incisões, retirou-se um enxerto de pele retangular da região proximal ao eponíquio.⁴ A matriz ungueal foi cuidadosamente separada da falange, preservando-se a irrigação da porção proximal. A matriz ungueal foi reinserida proximalmente, tendo por limite a articulação interfalângica distal. A seguir, realizou-se o retalho tipo “VY”, popularizado por Atasoy³ para reconstrução do hiponíquio. Foram realizados curativos semanais, e a remoção de pontos ocorreu em 14 dias (Figuras 1 a 5).

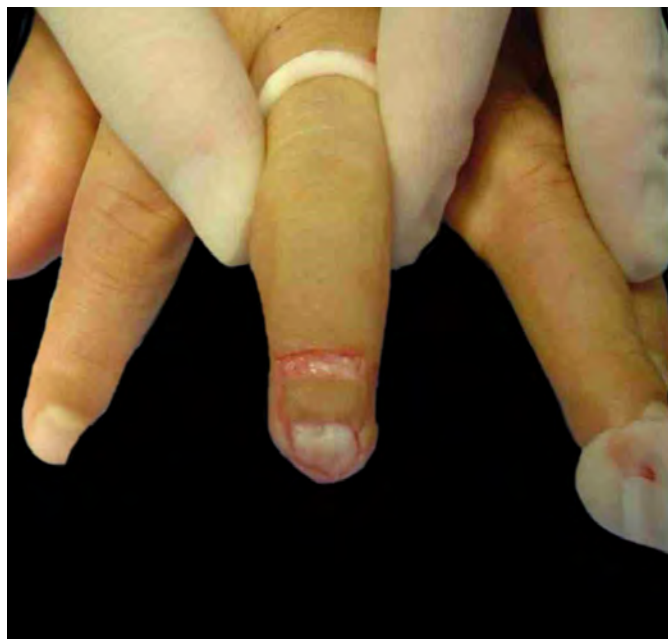


FIGURE 2: Garroteamento - incisão ao lado do paroníquio - área doadora - enxerto de pele retangular da região proximal ao eponíquio



FIGURA 3: Ramos arteriais oriundos do arco digital dorsal distal que permitem a elevação do retalho dermo-hipodérmico. A seta indica um túnel de irrigação



FIGURA 1: MLOS, 29 anos, feminina, professora, amputação III quirodáctilo (qd), por esmagamento causado por uma porta havia nove meses

RESULTADOS

Dos 20 dedos acometidos, 15 pertenciam a pacientes do sexo masculino e cinco a pacientes do sexo feminino. Sete pacientes foram vítimas de acidente com objetos cortantes, cinco com máquinas tipo prensa, cinco com portas, um com janela, um com motocicleta e um por mordida de cachorro (Gráfico 1).



FIGURA 4: Aspecto operatório final



FIGURE 5: Pós-operatório de seis meses

O dedo mais acometido foi o médio (12), seguido do indicador (5) e do anelar (3) (Gráfico 2).

A queixa principal dos pacientes foi estética (11), seguida de dor (6) e funcional (3). Estes resultados são expostos no gráfico 3.

Todos os pacientes haviam sofrido amputações digitais distais transversas do tipo II e foram submetidos a tratamento cirúrgico de urgência em diferentes hospitais. A cirurgia de reconstrução ocorreu entre quatro e 25 meses pós-trauma. Obtivemos um reposicionamento proximal do leito ungueal que variou de 3 a 5mm (10 pacientes com 5mm, cinco com 4mm e cinco com 3mm). Nenhum retalho apresentou necrose. O tempo cirúrgico variou entre 30 e 55 minutos. Quinze pacientes ficaram satisfeitos com o resultado, embora dois permanecessem com dor, sendo um na articulação interfalângica distal e outro no hiponíquio. O tempo de acompanhamento variou de seis meses a 2 anos e todos retornaram às suas atividades normais (Gráfico 4).



GRÁFICO 1: Principais causas

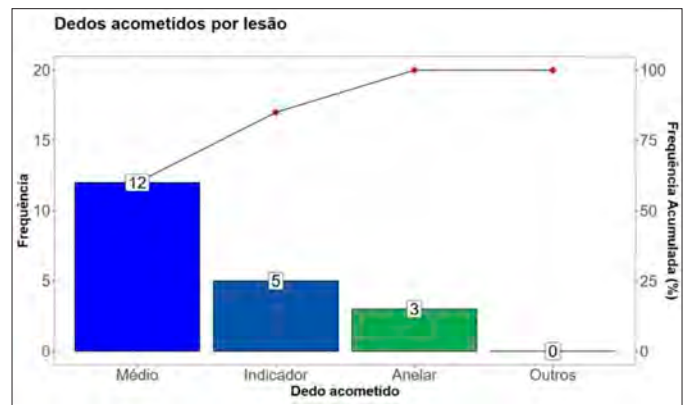


GRÁFICO 2: Dedos acometidos

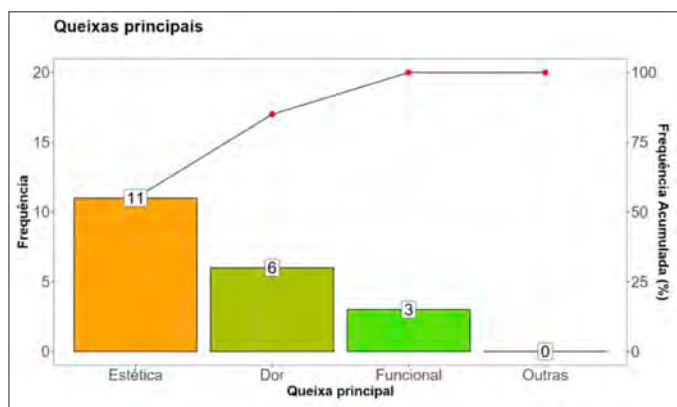


GRÁFICO 3: Queixas principais

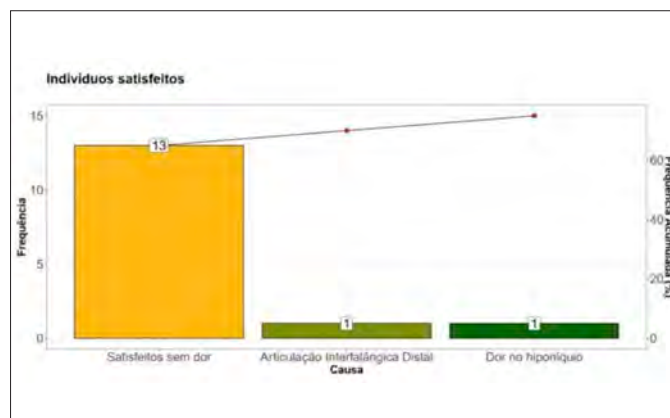


GRÁFICO 4: Resultados do acompanhamento

DISCUSSÃO

As lesões agudas do leito ungueal devem ser devidamente tratadas na urgência, pois as deformidades estabelecidas são de difícil tratamento.^{1,6} A tentativa de se obter cobertura do osso encurtado da falange distal pela tração do leito ungueal em direção à polpa digital gera a deformidade conhecida como unha em gancho. Alguns autores descreveram técnicas que apresentam resultados estéticos variáveis^{6,7,8} e/ou que necessitam de uma sofisticação para a reconstrução microcirúrgica com tecido doado do primeiro ou do segundo artelho.^{9,10} A técnica descrita por Backhach^{1,2} mostrou-se eficiente justamente pela praticidade, baixo índice de complicações e boa melhora clínica e estética em casos agudos ou, como em nossa casuística, de longa evolução.

O retalho do eponíquio^{1,2} é irrigado por numerosos ramos arteriais oriundos do arco digital dorsal distal que permitem a elevação do retalho dermo-hipodérmico com segurança. Obtivemos a recolocação da unha numa posição mais proximal (3 a 5mm) semelhante à obtida por Backhach *et al.*² Este reposicionamento aumenta a área sustentada pela falange, favorecendo o crescimento de uma lâmina ungueal de maior comprimento e sem curvatura longitudinal. O retalho de avanço do tipo “VY”³ favoreceu a reconstrução do hiponíquio e uma polpa digital de melhor qualidade.^{3, 10-13}

CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico da unha em gancho pela técnica de Backhach é uma opção cirúrgica segura, apresentando bons resultados estéticos e funcionais. ●

REFERÊNCIAS:

1. Bakhach J. Le lambeau d'éponychium [Eponychial flap]. *Ann Chir Plast Esthet.* 1998;43(3):259-63.
2. Bakhach J, Demiri E, Guimberteau JC. Use of the eponychial flap to restore the length of a short nail: a review of 30 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(2):478-83.
3. Atasoy E, Ioakimidis E, Kasdan ML, Kutz JE, Kleinert HE. Reconstruction of the amputated finger tip with a triangular volar flap. A new surgical procedure. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;52(5):921-6.
4. Chiu DT. Transthecal digital block: flexor tendon sheath used for anesthetic infusion. *J Hand Surg Am.* 1990;15(3):471-7.
5. Foucher G, Merle M, Michon J. Les amputations digitales distales: de la cicatrisation dirigée au transfert microchirurgical de pulpe d'orteil. Indications et résultats [Distal digital amputations: from delayed healing to microsurgical transfer of the toe pulp. Indications and results]. *Chirurgie.* 1986;112(10):727-35.
6. Atasoy E, Godfrey A, Kalisman M. The "antenna" procedure for the "hook-nail" deformity. *J Hand Surg Am.* 1983;8(1):55-8.
7. Dufourmentel C. Problèmes esthétiques dans la reconstruction des moignons digitaux [Esthetic problems in the reconstruction of digital stumps]. *Ann Chir.* 1971;25(19):995-9.
8. Foucher G, Lenoble E, Goffin D, Sammut D. Le lambeau "escalator" dans le traitement de l'ongle en griffe [Escalator flap in the treatment of claw nail]. *Ann Chir Plast Esthet.* 1991;36(1):51-3.
9. Foucher G, Merle M, Maneaud M, Michon J. Microsurgical free partial toe transfer in hand reconstruction: a report of 12 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1980;65(5):616-27.
10. Koshima I, Moriguchi T, Umeda N, Yamada A. Trimmed second toetip transfer for reconstruction of claw nail deformity of the fingers. *Br J Plast Surg.* 1992;45(8):591-4.
11. Foucher G, Merle M, Maneaud M, Michon J. Microsurgical free partial toe transfer in hand reconstruction: a report of 12 cases. *Plast Reconstr Surg.* 1980;65(5):616-27.
12. Cunha AL, Tania LT, Oliveira LO, Craviotto M. Retalho do eponíquio para alongamento ungueal: série de casos. *Rev Bras Cir Plást.* 2019;34 (Suppl. 1):67-9.
13. Cambon-Binder A, Le Hanneur M, Doursounian L, Masquelet AC, Sautet A. Eponychial flap refinement for the treatment of "hook-nail" deformity. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(7):979-81.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Francisco Milton da Silva Junior  ORCID 0000-0001-7914-2914

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.

Marcelo Tavares Oliveira  ORCID 0000-0002-7090-861

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

Luiz Carlos Angelini  ORCID 0000-0001-6762-4270

Participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Wu Tu Chung  ORCID 0000-0002-9709-1177

Análise estatística; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto

Use of botulinum toxin for rosacea: a pilot study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130019>

RESUMO

Introdução: rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, e a aplicação intradérmica de toxina botulínica (TB) tem sido estudada como uma opção terapêutica aos pacientes de difícil manejo do *flushing* e/ou eritema facial persistente. Ainda não há protocolo-padrão para aplicação da TB na rosácea.

Objetivo: avaliar o efeito da aplicação de toxina botulínica na rosácea eritemato-telangiectásica.

Métodos: estudo-piloto com série de casos. Foi realizada a aplicação intradérmica da TB em 10 pacientes com diagnóstico de rosácea e sintomas de eritema persistente e/ou *flushing* facial. Os pacientes foram submetidos a 10 a 15 injeções por hemiface (1 unidade de TB onabotulínica por injeção) e 0 a 5 injeções na região nasal, totalizando 25 a 35 unidades por paciente.

Resultados: apresentaram redução na intensidade do *flush* e do eritema 75% dos pacientes. O tempo de acompanhamento foi de três meses e nenhum evento adverso grave foi observado.

Conclusões: a aplicação intradérmica de TB tipo A deve ser considerada no arsenal terapêutico para controle do eritema e *flushing* facial da rosácea, especialmente em casos refratários ao tratamento habitual.

Palavras-chave: Eritema; Rosácea; Rubor; Toxinas botulínicas

ABSTRACT

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory skin disease. The intradermal application of botulinum toxin (BT) has been studied as a therapeutic option for patients who struggle to manage flushing and/or persistent facial erythema. There is no standard protocol for TB application in rosacea.

Objective: To evaluate the effectiveness of botulinum toxin application on erythematotelangiectatic rosacea.

Methods: Pilot study with case series. We applied intradermal TB in 10 patients with a diagnosis of rosacea and symptoms of persistent erythema and/or facial flushing. Patients received 10 to 15 injections per hemiface (1 unit of onabotulinum TB per injection) and 0 to 5 injections in the nasal region, totaling 25 to 35 units per patient.

Results: Seventy-five percent of the patients presented a reduction in flush and erythema intensity. The follow-up time was three months, and no serious adverse events were observed.

Conclusions: The therapeutic arsenal to control erythema and facial flushing of rosacea, especially refractory to the usual treatment, should consider the intradermal application of TB type A.

Keywords: Erythema; Rosacea; Flushing; Botulinum toxins

Artigo Original

Autores:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos¹
Isabele Oliveira Santos¹
Daniela Alves Pereira Antelo¹

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Dermatologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos
Email: jaqueline_vasconcellos@hotmail.com

Data de submissão: 29/03/2021

Decisão final: 03/05/2021

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Como citar este artigo:

Vasconcellos JB, Santos IO, Antelo DAP. Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210019.



INTRODUÇÃO

Rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta predominantemente a região centro-facial. Caracteriza-se por episódios recorrentes de *flushing*, eritema transitório ou eritema persistente, pápulas, pústulas e telangiectasias.^{1,2} Sua prevalência varia de 1 a 22% de acordo com os diferentes estudos e populações.³

A fisiopatologia ainda não foi totalmente compreendida, porém sabe-se que ocorre desregulação do sistema imune inato e desequilíbrio da microbiota comensal da pele. Fatores desencadeantes incluem infecção pelo ácaro *Demodex folliculorum*, exposição à radiação ultravioleta, álcool, calor, exercícios físicos e alimentos condimentados, que suportam o papel da inflamação neurogênica no desenvolvimento da doença.^{4,5} Hipotetiza-se que a ativação em neurônios sensoriais periféricos dos receptores TRPV (*transient receptor potential vanilloid*) e TRPA (*transient receptor potential ankyrin*) estimule a liberação de neuropeptídeos vasoativos que causam a exacerbação da doença.⁵ Além da hiper-reatividade vascular, a desregulação do sistema imunológico inato por meio de níveis anormais de catecolinas, peptídeos antimicrobianos da pele humana, também parece ter um papel central na patogênese da rosácea.⁵

A rosácea pode ser classificada em quatro apresentações clínicas: eritemato-telangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa e ocular. De acordo com o painel ROSCO de 2017, essa classificação é flutuante, podendo uma ou mais apresentações estar presentes simultaneamente no mesmo paciente, sendo as alterações fimatosas individualmente diagnósticas de rosácea, e o eritema centro-facial persistente, associado à intensificação periódica por potenciais fatores agravantes, uma característica desta condição. Na ausência deles, o diagnóstico também pode ser estabelecido por duas ou mais características principais: pápulas e/ou pústulas, *flushing* facial, telangiectasias e manifestações oculares específicas.^{1,4}

Os regimes de manejo são projetados para suprimir as lesões inflamatórias, o eritema e, em menor grau, a telangiectasia envolvida com a rosácea.² O tratamento baseia-se no fenótipo de cada paciente e, muitas vezes, os mesmos são sobrepostos. Agentes tópicos, como metronidazol, ácido azelaico, ivermectina e brimonidina, e agentes orais, como tetraciclina, são muito utilizados. Tecnologias como luz intensa pulsada e medicamentos orais *off label*, como anti-hipertensivos betabloqueadores e agonistas adrenérgicos, podem ser utilizados para controle do *flushing*. Entretanto, os medicamentos orais costumam apresentar parafefeitos e, mesmo com o tratamento otimizado, pode ser desafiador tratar o eritema persistente e o *flushing* em casos refratários de rosácea. A aplicação intradérmica de toxina botulínica (TB) tem sido estudada como uma opção terapêutica nos pacientes nos quais o *flushing* e/ou eritema comprometem a qualidade de vida.⁶

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o efeito da aplicação da toxina botulínica tipo A (Botox® Allergan Inc., Irvine, CA, USA) no eritema da rosácea em uma série de pacientes.

MÉTODOS

Estudo-piloto com série de casos. Foram selecionados 10 pacientes no Ambulatório de Cosmiatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), de ambos os sexos, com diagnóstico de rosácea eritemato-telangiectásica (eritema facial persistente e episódios de *flushing* facial). Todos os pacientes concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Como estímulo ao eritema: desligamos o ar-condicionado e expusemos a pele à máscara de LED vermelha por cinco minutos. Foi realizada antissepsia da face com solução de clorexidina 2% alcoólica e, em seguida, delimitação da região de eritema. O eritema foi classificado em: (1) ausência de eritema; (2) eritema e/ou *flushing* leve; (3) eritema e/ou *flushing* moderado; (4) eritema e/ou *flushing* intenso; (5) eritema e/ou *flushing* muito intenso.

Foram marcados de 10 a 15 pontos de aplicação por hemiface e 0 a 5 pontos na região nasal, com distanciamento de 1cm entre os pontos (Figura 1). Foi utilizada a toxina onabotulínica (Botox®), sendo o frasco de 100U reconstituído em 1ml de soro fisiológico 0,9% (1U por 0,01ml) e realizada aplicação intradérmica de 1U por ponto de marcação.

A avaliação clínica, documentação fotográfica e quantificação da intensidade do eritema foram realizadas após 30 e 90 dias.

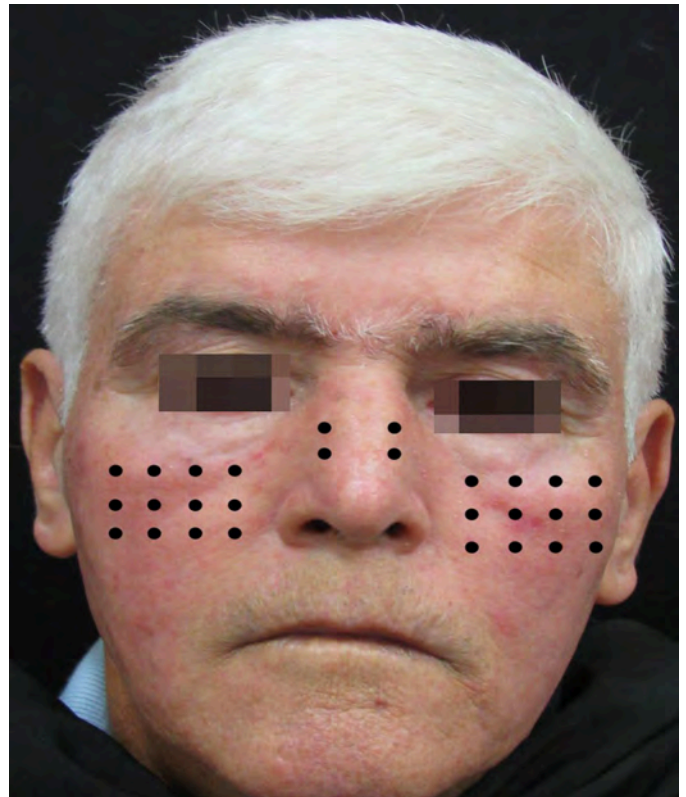


FIGURA 1: Foram realizados de 10 a 15 pontos em cada hemiface e de 0 a 5 pontos na região nasal

RESULTADOS

O tratamento foi realizado em oito pacientes do sexo feminino e dois pacientes do sexo masculino. A idade variou de 19 a 60 anos, e os fototipos, de I a III. Dentre os fatores desencadeantes de eritema e *flushing*, a exposição solar foi a mais relatada, seguida de exposição ao calor, estresse emocional e prática de atividade física (Tabela 1).

Dos 10 pacientes (P1 a P10) tratados, oito retornaram para a reavaliação nas datas agendadas (P1, P2, P3, P4, P7 e P10 compareceram em 30 dias; P1, P2, P3, P4, P5 e P6 compareceram em 90 dias).

Dos oito pacientes reavaliados, cinco relataram melhora dos sintomas de eritema e *flushing* em 30 dias, um relatou essa melhora mais tardiamente, em 90 dias, e dois não notaram melhora dos sintomas no dia a dia. Todos os pacientes que referiram melhora em 30 dias mantiveram o mesmo relato positivo em 90 dias (Figuras 2 e 3).

Em relação à análise e à classificação clínica da intensidade do eritema e *flushing* faciais após a exposição à luz de LED, 63% dos pacientes (n=5) diminuíram seu estágio de intensidade, 25% (n=2) permaneceram no mesmo estágio e 12% (n=1) aumentaram um estágio de intensidade (Gráfico 1).

Análises estatísticas com testes não paramétricos foram realizadas, avaliando-se os resultados em 30 e em 90 dias. Para o teste D0-D90, o p-valor foi de 0,035 (<0,05), então rejeitada a hipótese nula, podendo-se afirmar que existe uma redução no eritema após o tratamento, com significância estatística.

Os efeitos colaterais foram observados em apenas duas pacientes: uma apresentou equimose no local da aplicação da TB com resolução em cinco dias e outra paciente, discreta assimetria no sorriso (não percebida pela paciente) que foi corrigida com aplicação de 1U de TB na região do músculo zigomático maior contralateral.

TABELA 1: Fatores desencadeantes de *flushing* facial

Desencadeadores de <i>flushings</i>	Pacientes	
	Sim (%)	Não (%)
Calor	80	20
Frio	60	40
Prática de atividade física	60	40
Consumo de bebidas quentes	20	80
Consumo de bebidas alcoólicas	40	60
Estresse emocional	70	30
Consumo de alimentos condimentados	90	10
Exposição ao sol	90	10
Uso de medicações	20	80
Uso de cosméticos	60	40
Período pré-menstrual	10	90
Outros	10	90

Fatores desencadeadores de *flushing* facial



FIGURA 2: Antes da aplicação da TB e após 30 dias



FIGURA 3: Antes da aplicação da TB e após 30 dias

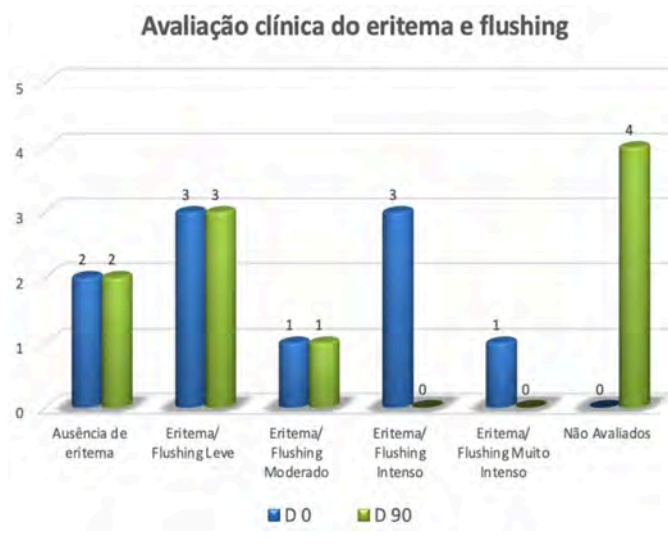


GRÁFICO 1: Avaliação clínica do eritema e *flushing* facial antes da aplicação de TB e após 90 dias

TABELA 2: Estudos que utilizaram TB para tratamento do flushing e eritema facial persistente

Autor	N.	País	Área tratada	Toxina utilizada	Diluição / concentração final	Nº de pontos por área	Distância entre os pontos	Dose por ponto/dose total	Resultados (melhora do eritema)	Complicações	Duração do efeito	Follow up
Yuraitis M <i>et al.</i> , 2004 ¹²	1	Estados Unidos	Malar	TB tipo A	100U em 5ml SF 0,9%/ 2U/0,1ml	*	1cm	*/ 10U (por área)	Satisfatório (após 2 semanas)	*	*	2 semanas /1 mês
Kranendonk SK <i>et al.</i> , 2005 ¹⁵	1	Estados Unidos	Malar unilateral	TB tipo A	*/ 4U/0,1ml	4 pontos	1cm	2U/ 8U total	Insatisfatório	Sim (queda do lábio superior uma semana após aplicação)	*	*
Alexandroff AB <i>et al.</i> , 2006 ¹⁶	2	Reino Unido	Face unilateral	TB tipo A (ONA)	100U em 5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	1cm	*/ 10U total	Insatisfatório (sem melhora após 6 semanas)	*	*	*
Oh YJ <i>et al.</i> , 2011 ¹³	15	Coreia	Face unilateral	TB tipo B	1ml TB-B em 0,1ml de NaHCO ₃ 8,4%	10-15 pontos	1cm	*/ 682U	Insatisfatório (após 1, 4 e 8 semanas)	Não	-	1, 4 e 8 meses
Dayan SH <i>et al.</i> , 2012 ¹⁷	13	Estados Unidos	Malar	TB tipo A (ONA)	100U em 7ml SF 0,9%/ (1,4U/0,1ml)	*	0,5cm	0,7U/ 8-12U por área	Satisfatório (após 1 semana)	Não	3 meses	*
Park KY <i>et al.</i> , 2015 ¹⁸	2	Coreia do Sul	Malar, mento e frente	TB tipo A (ONA)	50U em 2,5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	1cm	*/ 40-50U total **	Satisfatório (após 1 semana)	Não	4 meses	1 semana/3 meses
Bloom BS <i>et al.</i> , 2015 ¹⁹	25	Estados Unidos	Frente, nariz, malar e mento	TB tipo A (ABO)	300U em 3ml SF 0,9%	*	*	*/ 15-45U (dose média: 25U)	Satisfatório ***	Não	3 meses	1, 2, 3 meses
Eshghi G <i>et al.</i> , 2016 ²⁰	24	Irã	Malar	TB tipo A	*	*	1cm	1U / 30U por área	Satisfatório (entre a semana 2 e 3)	Não	*	1 mês
Bharti J <i>et al.</i> , 2018 ¹¹	*	Índia	*	TB (tipo *)	*/ 1U/0,1ml	*	0,5cm	0,5U/*	Satisfatório (após 1 a 2 semanas)	*	3-4 meses	4-5 meses
Antonio CR <i>et al.</i> , 2018 ³	1	Brasil	Frente, nariz, malar e mento	TB tipo A (ONA)	100U em 8ml SF 0,9%/ (1,25U/0,1ml)	10 pontos	0,5cm	0,625U / 5-7,5U por área	Satisfatório (após 2 semanas e realizada uma segunda aplicação)	*	*	14 dias/ 24 dias/ 2 meses
Silva LC <i>et al.</i> , 2018 ²¹	6	Brasil	Malar	TB tipo A	100U em 5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	0,5cm	0,2-0,5U / 6-15U por área	Satisfatório (nos primeiros 3 meses)	*	6 meses	1, 2, 3, 6 meses
Kim MJ <i>et al.</i> , 2019 ²²	23	Coreia do Sul	Malar unilateral	TB tipo A ****	*/ 1U/0,1ml	30 pontos	1cm	0,5U/ 15U	Satisfatório (após 4 e 8 semanas)	Não	*	2, 4, 8, 12 semanas
Al-Niaimi F <i>et al.</i> , 2020 ²³	20	Inglaterra, Dinamarca e Rússia	Malar bilateral	Pulsed dye laser + TB tipo A (ABO ou ONA) ****	500U em 5ml (ABO)/ 10U/0,1ml e 100U/ 2,5ml (ONA)/ 4U/0,1ml	*	*	*/2050U por área (ABO) e 10-20U por área (ONA)	Satisfatório	Sim (Púrpura moderada em um paciente com duração de 10 dias)	*	2 semanas/3 e 9 meses

SF 0,9% - cloreto de sódio a 0,9%

NaHCO₃ 8,4% - bicarbonato de sódio 8,4%

* Não informado; ** Foram realizadas duas aplicações de TB com uma semana de intervalo; *** 15/25 pacientes tiveram melhora nos escores de eritema em 1, 2 e 3 meses após tratamento; **** Prbotulinumtoxin A;

***** Foram realizadas três sessões de pulsed dye laser seguidas da aplicação de TB com intervalos de quatro a seis semanas

DISCUSSÃO

O arsenal terapêutico para o tratamento da rosácea visa, principalmente, ao controle da inflamação vascular. Medicamentos tópicos como metronidazol, ácido azelaico e, mais recentemente descrita, a ivermectina reduzem o eritema relacionado à inflamação vascular, assim como o grupo das ciclinas orais. No entanto, elas têm efeitos insignificantes no eritema causado por vasos superficiais permanentemente dilatados.⁷ Medicamentos vasoconstritores, como a brimonidina, que atua como agonista alfa-adrenérgico, promovem efeitos transitórios no eritema facial (9 a 12 horas) com relatos de efeito rebote.⁸ Algumas drogas orais, como os anti-inflamatórios não esteroidais, anti-histamínicos, clonidina e betabloqueadores, apresentam uso off label para controle do *flushing* na rosácea, com resultados variáveis e presença de efeitos colaterais.⁹ De acordo com o painel ROSCO 2019, agentes moduladores alfa-adrenérgicos tópicos e betabloqueadores orais tiveram seu uso desencorajado devido a evidências científicas limitadas no tratamento do *flushing*.¹⁰

Buscando outros horizontes no tratamento do *flushing* e eritema facial, aventou-se o uso da TB. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente elucidado. Entre as hipóteses, estão a inibição da liberação de neuropeptídeos associados a vasodilatação e inflamação, como substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e, propriamente, a acetilcolina (ACh) a partir da vesícula pré-sináptica.⁵

Em um estudo recente, Choi et al. comprovaram por meio de testes in vivo que o mecanismo da toxina botulínica no tratamento da rosácea envolve o bloqueio da degranulação de mastócitos por meio da clivagem de proteínas SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor*). Portanto, pôde-se propor que a TB não possui somente como alvo o componente inflamatório neurogênico da rosácea, mas também tem efeitos inibitórios diretos sobre mastócitos.⁵ Já foi relatado também seu efeito na redução no tamanho dos poros perceptíveis, com seu benefício terapêutico possivelmente explicado devido ao bloqueio de acetilcolina direcionado aos músculos eretores do pelo, reduzindo o tamanho dos poros, e receptores muscarínicos localizados nas glândulas sebáceas.¹¹

O primeiro relato do uso de TB tipo A intradérmica como tratamento eficaz para o eritema facial foi publicado em 2004, por Yuraitis e Jacob.¹² Os autores reconstituíram a TB-A com 5ml de soro fisiológico isotônico para uma diluição final de 2UI por 0,1ml. A aplicação foi realizada em pontos com distância de 1cm entre si, em um total de 10UI de TB, em cada região tratada. O resultado satisfatório foi observado em duas semanas após a aplicação, tendo o paciente retornado um mês após para

continuidade do tratamento em outras áreas. Porém, nem todos os sorotipos de TB são eficazes no tratamento da rosácea. Em 2011, na Coreia, foi conduzido um estudo aberto, duplo-cego e split-face com o objetivo de avaliar a eficácia da TB-B para tratamento de *flushing* facial. Quinze indivíduos participaram do estudo, em que, em um lado da face, foi aplicado um total de 682 unidades de TB-B e, em outro lado, solução salina como forma de controle. No entanto, após avaliação do índice de eritema entre os dois lados tratados, o lado da injeção de TB-B não apresentou diminuição significativa no eritema quando comparado ao lado controle.¹³

De acordo com a literatura, não há critérios explícitos para a diluição, dose e frequência do tratamento, tendo em vista as diferentes apresentações de TB e a experiência de cada autor. Em uma revisão de 2019, 30 artigos foram analisados sobre uso de TB para tratamento de *flushing* facial e rosácea. A dose de TB aplicada variou entre 1 a 6UI a cada cm² de área tratada, o número de sessões oscilou de 1 a 3 com diferentes intervalos de tempo entre elas. Todos os artigos obtiveram resultados satisfatórios.¹⁴ Na tabela 2, podemos visualizar uma revisão da literatura sobre os estudos que utilizaram TB para tratamento do *flushing* e eritema facial persistente com suas diluições, doses, complicações, duração, tempo de acompanhamento e resultados.^{3,11-13,15-23} No presente estudo, optamos pela observação clínica do eritema após exposição a uma máscara de LED vermelha (com emissão de calor) como uma tentativa de padronização do estímulo, uma vez que o calor foi um dos gatilhos mais relatados pelos pacientes. Em nossa casuística, encontramos resultados satisfatórios, com poucos efeitos colaterais na diluição da TB de 1:1 e dose total que variou de 25 a 35U por paciente.

Nossas limitações incluem o pequeno tamanho amostral, estudo aberto, a falta de um grupo controle para comparação de resultados e a falta de acompanhamento a longo prazo. Estudos maiores, randomizados, cegos e com grupo placebo são necessários para padronização e consenso da dose ideal, técnica e estimativa de duração do tratamento.

CONCLUSÃO

A aplicação intradérmica de TB pode ser considerada uma alternativa terapêutica para o controle do eritema e *flushing* facial da rosácea, sem efeito rebote ou repercussão sistêmica. Não há consenso na literatura quanto a melhor diluição, número de pontos, dose e frequência da aplicação nestes casos. O protocolo realizado (diluição no padrão 1:1 (1U por 0,01ml) gerou bons resultados clínicos sem eventos adversos significativos. ●

REFERÊNCIAS:

1. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, Van Der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):65–79.
2. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1–2):26–34.
3. Antonio CR, Trídico LA, Antonio JR. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018;10(3):36–9.
4. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465–71.
5. Choi JE, Werbel T, Wang Z, Chi Wu C, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J Dermatol Sci*. 2019;93(1):58–64.
6. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial burden and other impacts of rosacea on patients' Quality of life. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):103–13.
7. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):761–70.
8. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea – Aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579–89.
9. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draelos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1501–10.
10. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1269–76.
11. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;19:S0190-9622(18)30808-9.
12. Yuraitis M, Jacob CI. Botulinum toxin for the treatment of facial *flushing*. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):102–4.
13. Oh YJ, Lee NY, Suh DH, Koh JS, Lee SJ, Shin MK. A split-face study using Botulinum Toxin type B to decrease facial erythema index. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(5):243–8.
14. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, et al. Botulinum toxin use in rosacea and facial *flushing* treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(18):2985–7.
15. Kranendonk SK, Ferris LK, Obagi S. Re: Botulinum Toxin for the Treatment of Facial. *Dermatol Surg*. 2005;31(4):491.
16. Alexandroff AB, Sinclair SA, Langtry JA. Letter: Successful use of botulinum toxin a for the treatment of neck and anterior chest wall *flushing*. *Dermatol Surg*. 2006;32(12):1536.
17. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(12):e76–9.
18. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and *flushing* of rosacea. *Dermatology*. 2015;230(4):299–301.
19. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;41:S9–16.
20. Eshghi G, Khezrian L, Alirezai P. Botulinum toxin-a in treatment of facial *flushing*. *Acta Med Iran*. 2016;54(7):454–7.
21. Silva LC, Ferreira ILO, Silveira ML, Steiner D. Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. *Surg & Cosmet Dermatol*. 2018;10(2):121–6.
22. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW, et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. *Dermatol Surg*. 2019;45(9):1155–62.
23. Al-Niaimi F, Glagoleva E, Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and *flushing*. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13976.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos  ORCID 0000-0002-9726-0719

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Isabele Oliveira Santos  ORCID 0000-0002-2263-3736

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

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

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.



Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto

Use of botulinum toxin for rosacea: a pilot study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130019>

RESUMO

Introdução: rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele, e a aplicação intradérmica de toxina botulínica (TB) tem sido estudada como uma opção terapêutica aos pacientes de difícil manejo do *flushing* e/ou eritema facial persistente. Ainda não há protocolo-padrão para aplicação da TB na rosácea.

Objetivo: avaliar o efeito da aplicação de toxina botulínica na rosácea eritemato-telangiectásica.

Métodos: estudo-piloto com série de casos. Foi realizada a aplicação intradérmica da TB em 10 pacientes com diagnóstico de rosácea e sintomas de eritema persistente e/ou *flushing* facial. Os pacientes foram submetidos a 10 a 15 injeções por hemiface (1 unidade de TB onabotulínica por injeção) e 0 a 5 injeções na região nasal, totalizando 25 a 35 unidades por paciente.

Resultados: apresentaram redução na intensidade do *flush* e do eritema 75% dos pacientes. O tempo de acompanhamento foi de três meses e nenhum evento adverso grave foi observado.

Conclusões: a aplicação intradérmica de TB tipo A deve ser considerada no arsenal terapêutico para controle do eritema e *flushing* facial da rosácea, especialmente em casos refratários ao tratamento habitual.

Palavras-chave: Eritema; Rosácea; Rubor; Toxinas botulínicas

ABSTRACT

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory skin disease. The intradermal application of botulinum toxin (BT) has been studied as a therapeutic option for patients who struggle to manage flushing and/or persistent facial erythema. There is no standard protocol for TB application in rosacea.

Objective: To evaluate the effectiveness of botulinum toxin application on erythematotelangiectatic rosacea.

Methods: Pilot study with case series. We applied intradermal TB in 10 patients with a diagnosis of rosacea and symptoms of persistent erythema and/or facial flushing. Patients received 10 to 15 injections per hemiface (1 unit of onabotulinum TB per injection) and 0 to 5 injections in the nasal region, totaling 25 to 35 units per patient.

Results: Seventy-five percent of the patients presented a reduction in flush and erythema intensity. The follow-up time was three months, and no serious adverse events were observed.

Conclusions: The therapeutic arsenal to control erythema and facial flushing of rosacea, especially refractory to the usual treatment, should consider the intradermal application of TB type A.

Keywords: Erythema; Rosacea; Flushing; Botulinum toxins

Artigo Original

Autores:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos¹
Isabele Oliveira Santos¹
Daniela Alves Pereira Antelo¹

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Dermatologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos
Email: jaqueline_vasconcellos@hotmail.com

Data de submissão: 29/03/2021

Decisão final: 03/05/2021

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Como citar este artigo:

Vasconcellos JB, Santos IO, Antelo DAP. Uso da toxina botulínica para rosácea: estudo-piloto. *Surg Cosmet Dermatol.* 2021;13:e20210019.



INTRODUÇÃO

Rosácea é uma doença inflamatória crônica da pele que afeta predominantemente a região centro-facial. Caracteriza-se por episódios recorrentes de *flushing*, eritema transitório ou eritema persistente, pápulas, pústulas e telangiectasias.^{1,2} Sua prevalência varia de 1 a 22% de acordo com os diferentes estudos e populações.³

A fisiopatologia ainda não foi totalmente compreendida, porém sabe-se que ocorre desregulação do sistema imune inato e desequilíbrio da microbiota comensal da pele. Fatores desencadeantes incluem infecção pelo ácaro *Demodex folliculorum*, exposição à radiação ultravioleta, álcool, calor, exercícios físicos e alimentos condimentados, que suportam o papel da inflamação neurogênica no desenvolvimento da doença.^{4,5} Hipotetiza-se que a ativação em neurônios sensoriais periféricos dos receptores TRPV (*transient receptor potential vanilloid*) e TRPA (*transient receptor potential ankyrin*) estimule a liberação de neuropeptídeos vasoativos que causam a exacerbação da doença.⁵ Além da hiper-reatividade vascular, a desregulação do sistema imunológico inato por meio de níveis anormais de cateciclinas, peptídeos antimicrobianos da pele humana, também parece ter um papel central na patogênese da rosácea.⁵

A rosácea pode ser classificada em quatro apresentações clínicas: eritemato-telangiectásica, pápulo-pustulosa, fimatosa e ocular. De acordo com o painel ROSCO de 2017, essa classificação é fluante, podendo uma ou mais apresentações estar presentes simultaneamente no mesmo paciente, sendo as alterações fimatosas individualmente diagnósticas de rosácea, e o eritema centro-facial persistente, associado à intensificação periódica por potenciais fatores agravantes, uma característica desta condição. Na ausência deles, o diagnóstico também pode ser estabelecido por duas ou mais características principais: pápulas e/ou pústulas, *flushing* facial, telangiectasias e manifestações oculares específicas.^{1,4}

Os regimes de manejo são projetados para suprimir as lesões inflamatórias, o eritema e, em menor grau, a telangiectasia envolvida com a rosácea.² O tratamento baseia-se no fenótipo de cada paciente e, muitas vezes, os mesmos são sobrepostos. Agentes tópicos, como metronidazol, ácido azelaico, ivermectina e brimonidina, e agentes orais, como tetraciclina, são muito utilizados. Tecnologias como luz intensa pulsada e medicamentos orais *off label*, como anti-hipertensivos betabloqueadores e agonistas adrenérgicos, podem ser utilizados para controle do *flushing*. Entretanto, os medicamentos orais costumam apresentar parafefeitos e, mesmo com o tratamento otimizado, pode ser desafiador tratar o eritema persistente e o *flushing* em casos refratários de rosácea. A aplicação intradérmica de toxina botulínica (TB) tem sido estudada como uma opção terapêutica nos pacientes nos quais o *flushing* e/ou eritema comprometem a qualidade de vida.⁶

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o efeito da aplicação da toxina botulínica tipo A (Botox® Allergan Inc., Irvine, CA, USA) no eritema da rosácea em uma série de pacientes.

MÉTODOS

Estudo-piloto com série de casos. Foram selecionados 10 pacientes no Ambulatório de Cosmiatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), de ambos os sexos, com diagnóstico de rosácea eritemato-telangiectásica (eritema facial persistente e episódios de *flushing* facial). Todos os pacientes concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Como estímulo ao eritema: desligamos o ar-condicionado e expusemos a pele à máscara de LED vermelha por cinco minutos. Foi realizada antissepsia da face com solução de clorexidina 2% alcoólica e, em seguida, delimitação da região de eritema. O eritema foi classificado em: (1) ausência de eritema; (2) eritema e/ou *flushing* leve; (3) eritema e/ou *flushing* moderado; (4) eritema e/ou *flushing* intenso; (5) eritema e/ou *flushing* muito intenso.

Foram marcados de 10 a 15 pontos de aplicação por hemiface e 0 a 5 pontos na região nasal, com distanciamento de 1cm entre os pontos (Figura 1). Foi utilizada a toxina onabotulínica (Botox®), sendo o frasco de 100U reconstituído em 1ml de soro fisiológico 0,9% (1U por 0,01ml) e realizada aplicação intradérmica de 1U por ponto de marcação.

A avaliação clínica, documentação fotográfica e quantificação da intensidade do eritema foram realizadas após 30 e 90 dias.

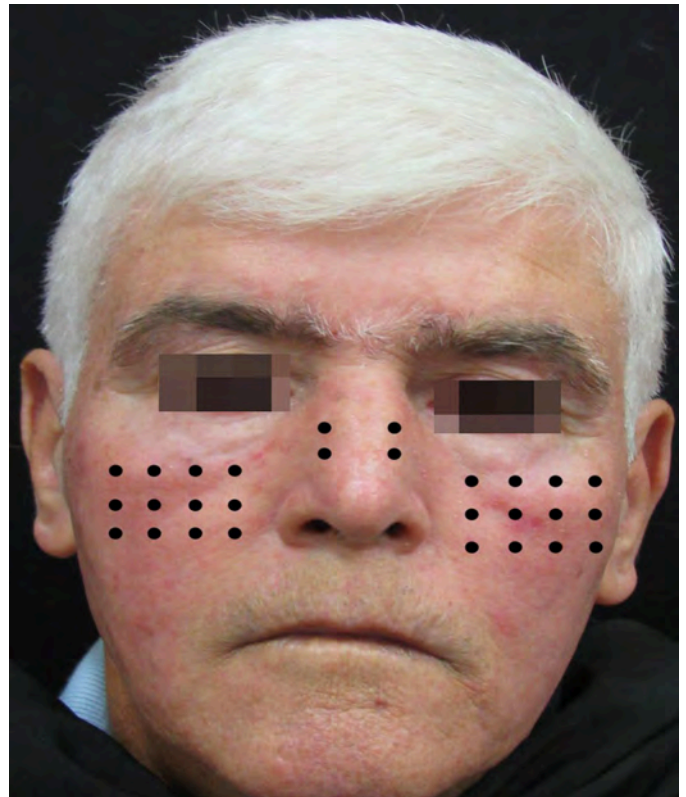


FIGURA 1: Foram realizados de 10 a 15 pontos em cada hemiface e de 0 a 5 pontos na região nasal

RESULTADOS

O tratamento foi realizado em oito pacientes do sexo feminino e dois pacientes do sexo masculino. A idade variou de 19 a 60 anos, e os fototipos, de I a III. Dentre os fatores desencadeantes de eritema e *flushing*, a exposição solar foi a mais relatada, seguida de exposição ao calor, estresse emocional e prática de atividade física (Tabela 1).

Dos 10 pacientes (P1 a P10) tratados, oito retornaram para a reavaliação nas datas agendadas (P1, P2, P3, P4, P7 e P10 compareceram em 30 dias; P1, P2, P3, P4, P5 e P6 compareceram em 90 dias).

Dos oito pacientes reavaliados, cinco relataram melhora dos sintomas de eritema e *flushing* em 30 dias, um relatou essa melhora mais tardiamente, em 90 dias, e dois não notaram melhora dos sintomas no dia a dia. Todos os pacientes que referiram melhora em 30 dias mantiveram o mesmo relato positivo em 90 dias (Figuras 2 e 3).

Em relação à análise e à classificação clínica da intensidade do eritema e *flushing* faciais após a exposição à luz de LED, 63% dos pacientes (n=5) diminuíram seu estágio de intensidade, 25% (n=2) permaneceram no mesmo estágio e 12% (n=1) aumentaram um estágio de intensidade (Gráfico 1).

Análises estatísticas com testes não paramétricos foram realizadas, avaliando-se os resultados em 30 e em 90 dias. Para o teste D0-D90, o p-valor foi de 0,035 (<0,05), então rejeitada a hipótese nula, podendo-se afirmar que existe uma redução no eritema após o tratamento, com significância estatística.

Os efeitos colaterais foram observados em apenas duas pacientes: uma apresentou equimose no local da aplicação da TB com resolução em cinco dias e outra paciente, discreta assimetria no sorriso (não percebida pela paciente) que foi corrigida com aplicação de 1U de TB na região do músculo zigomático maior contralateral.

TABELA 1: Fatores desencadeantes de *flushing* facial

Desencadeadores de <i>flushings</i>	Pacientes	
	Sim (%)	Não (%)
Calor	80	20
Frio	60	40
Prática de atividade física	60	40
Consumo de bebidas quentes	20	80
Consumo de bebidas alcoólicas	40	60
Estresse emocional	70	30
Consumo de alimentos condimentados	90	10
Exposição ao sol	90	10
Uso de medicações	20	80
Uso de cosméticos	60	40
Período pré-menstrual	10	90
Outros	10	90

Fatores desencadeadores de *flushing* facial



FIGURA 2: Antes da aplicação da TB e após 30 dias



FIGURA 3: Antes da aplicação da TB e após 30 dias

Avaliação clínica do eritema e *flushing*

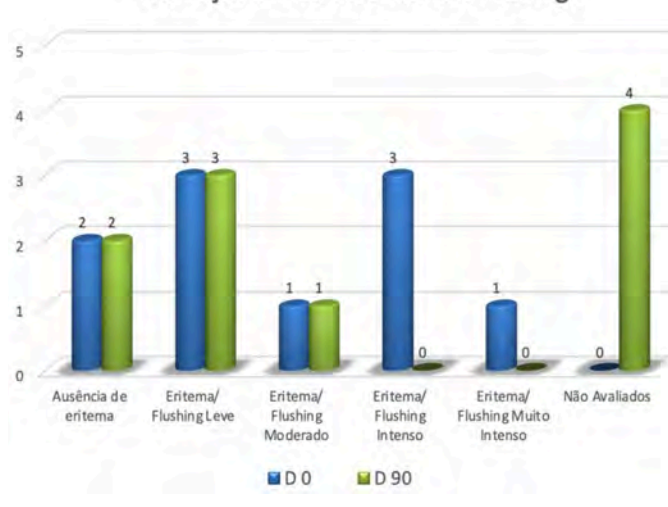


GRÁFICO 1: Avaliação clínica do eritema e *flushing* facial antes da aplicação de TB e após 90 dias

TABELA 2: Estudos que utilizaram TB para tratamento do flushing e eritema facial persistente

Autor	N.	País	Área tratada	Toxina utilizada	Diluição / concentração final	Nº de pontos por área	Distância entre os pontos	Dose por ponto/dose total	Resultados (melhora do eritema)	Complicações	Duração do efeito	Follow up
Yuraitis M <i>et al.</i> , 2004 ¹²	1	Estados Unidos	Malar	TB tipo A	100U em 5ml SF 0,9%/ 2U/0,1ml	*	1cm	*/ 10U (por área)	Satisfatório (após 2 semanas)	*	*	2 semanas /1 mês
Kranendonk SK <i>et al.</i> , 2005 ¹⁵	1	Estados Unidos	Malar unilateral	TB tipo A	* / 4U/0,1ml	4 pontos	1cm	2U / 8U total	Insatisfatório	Sim (queda do lábio superior uma semana após aplicação)	*	*
Alexandroff AB <i>et al.</i> , 2006 ¹⁶	2	Reino Unido	Face unilateral	TB tipo A (ONA)	100U em 5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	1cm	*/ 10U total	Insatisfatório (sem melhora após 6 semanas)	*	*	*
Oh YJ <i>et al.</i> , 2011 ¹³	15	Coreia	Face unilateral	TB tipo B	1ml TB-B em 0,1ml de NaHCO ₃ 8,4%	10-15 pontos	1cm	*/ 682U	Insatisfatório (após 1, 4 e 8 semanas)	Não	-	1, 4 e 8 meses
Dayan SH <i>et al.</i> , 2012 ¹⁷	13	Estados Unidos	Malar	TB tipo A (ONA)	100U em 7ml SF 0,9%/ (1,4U/0,1ml)	*	0,5cm	0,7U / 8-12U por área	Satisfatório (após 1 semana)	Não	3 meses	*
Park KY <i>et al.</i> , 2015 ¹⁸	2	Coreia do Sul	Malar, mento e frente	TB tipo A (ONA)	50U em 2,5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	1cm	*/ 40-50U total **	Satisfatório (após 1 semana)	Não	4 meses	1 semana/3 meses
Bloom BS <i>et al.</i> , 2015 ¹⁹	25	Estados Unidos	Frente, nariz, malar e mento	TB tipo A (ABO)	300U em 3ml SF 0,9%	*	*	*/ 15-45U (dose média: 25U)	Satisfatório ***	Não	3 meses	1, 2, 3 meses
Eshghi G <i>et al.</i> , 2016 ²⁰	24	Irã	Malar	TB tipo A	*	*	1cm	1U / 30U por área	Satisfatório (entre a semana 2 e 3)	Não	*	1 mês
Bharti J <i>et al.</i> , 2018 ¹¹	*	Índia	*	TB (tipo *)	* / 1U/0,1ml	*	0,5cm	0,5U/*	Satisfatório (após 1 a 2 semanas)	*	3-4 meses	4-5 meses
Antonio CR <i>et al.</i> , 2018 ³	1	Brasil	Frente, nariz, malar e mento	TB tipo A (ONA)	100U em 8ml SF 0,9%/ (1,25U/0,1ml)	10 pontos	0,5cm	0,625U / 5-7,5U por área	Satisfatório (após 2 semanas e realizada uma segunda aplicação)	*	*	14 dias/ 24 dias/ 2 meses
Silva LC <i>et al.</i> , 2018 ²¹	6	Brasil	Malar	TB tipo A	100U em 5ml SF 0,9%/ (2U/0,1ml)	*	0,5cm	0,2-0,5U / 6-15U por área	Satisfatório (nos primeiros 3 meses)	*	6 meses	1, 2, 3, 6 meses
Kim MJ <i>et al.</i> , 2019 ²²	23	Coreia do Sul	Malar unilateral	TB tipo A ****	* / 1U/0,1ml	30 pontos	1cm	0,5U / 15U	Satisfatório (após 4 e 8 semanas)	Não	*	2, 4, 8, 12 semanas
Al-Niaimi F <i>et al.</i> , 2020 ²³	20	Inglaterra, Dinamarca e Rússia	Malar bilateral	Pulsed dye laser + TB tipo A (ABO ou ONA) ****	500U em 5ml (ABO) / 10U/0,1ml e 100U / 2,5ml (ONA) / 4U/0,1ml	*	*	*/2050U por área (ABO) e 10-20U por área (ONA)	Satisfatório	Sim (Púrpura moderada em um paciente com duração de 10 dias)	*	2 semanas/3 e 9 meses

SF 0,9% - cloreto de sódio a 0,9%

NaHCO₃ 8,4% - bicarbonato de sódio 8,4%

* Não informado; ** Foram realizadas duas aplicações de TB com uma semana de intervalo; *** 15/25 pacientes tiveram melhora nos escores de eritema em 1, 2 e 3 meses após tratamento; **** Prbotulinumtoxin A;

***** Foram realizadas três sessões de pulsed dye laser seguidas da aplicação de TB com intervalos de quatro a seis semanas

DISCUSSÃO

O arsenal terapêutico para o tratamento da rosácea visa, principalmente, ao controle da inflamação vascular. Medicamentos tópicos como metronidazol, ácido azelaico e, mais recentemente descrita, a ivermectina reduzem o eritema relacionado à inflamação vascular, assim como o grupo das ciclinas orais. No entanto, elas têm efeitos insignificantes no eritema causado por vasos superficiais permanentemente dilatados.⁷ Medicamentos vasoconstritores, como a brimonidina, que atua como agonista alfa-adrenérgico, promovem efeitos transitórios no eritema facial (9 a 12 horas) com relatos de efeito rebote.⁸ Algumas drogas orais, como os anti-inflamatórios não esteroidais, anti-histamínicos, clonidina e betabloqueadores, apresentam uso off label para controle do *flushing* na rosácea, com resultados variáveis e presença de efeitos colaterais.⁹ De acordo com o painel ROSCO 2019, agentes moduladores alfa-adrenérgicos tópicos e betabloqueadores orais tiveram seu uso desencorajado devido a evidências científicas limitadas no tratamento do *flushing*.¹⁰

Buscando outros horizontes no tratamento do *flushing* e eritema facial, aventou-se o uso da TB. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente elucidado. Entre as hipóteses, estão a inibição da liberação de neuropeptídeos associados a vasodilatação e inflamação, como substância P (SP), peptídeo relacionado ao gene calcitonina (CGRP), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e, propriamente, a acetilcolina (ACh) a partir da vesícula pré-sináptica.⁵

Em um estudo recente, Choi et al. comprovaram por meio de testes in vivo que o mecanismo da toxina botulínica no tratamento da rosácea envolve o bloqueio da degranulação de mastócitos por meio da clivagem de proteínas SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment protein receptor*). Portanto, pôde-se propor que a TB não possui somente como alvo o componente inflamatório neurogênico da rosácea, mas também tem efeitos inibitórios diretos sobre mastócitos.⁵ Já foi relatado também seu efeito na redução no tamanho dos poros perceptíveis, com seu benefício terapêutico possivelmente explicado devido ao bloqueio de acetilcolina direcionado aos músculos eretores do pelo, reduzindo o tamanho dos poros, e receptores muscarínicos localizados nas glândulas sebáceas.¹¹

O primeiro relato do uso de TB tipo A intradérmica como tratamento eficaz para o eritema facial foi publicado em 2004, por Yuraitis e Jacob.¹² Os autores reconstituíram a TB-A com 5ml de soro fisiológico isotônico para uma diluição final de 2UI por 0,1ml. A aplicação foi realizada em pontos com distância de 1cm entre si, em um total de 10UI de TB, em cada região tratada. O resultado satisfatório foi observado em duas semanas após a aplicação, tendo o paciente retornado um mês após para

continuidade do tratamento em outras áreas. Porém, nem todos os sorotipos de TB são eficazes no tratamento da rosácea. Em 2011, na Coreia, foi conduzido um estudo aberto, duplo-cego e split-face com o objetivo de avaliar a eficácia da TB-B para tratamento de *flushing* facial. Quinze indivíduos participaram do estudo, em que, em um lado da face, foi aplicado um total de 682 unidades de TB-B e, em outro lado, solução salina como forma de controle. No entanto, após avaliação do índice de eritema entre os dois lados tratados, o lado da injeção de TB-B não apresentou diminuição significativa no eritema quando comparado ao lado controle.¹³

De acordo com a literatura, não há critérios explícitos para a diluição, dose e frequência do tratamento, tendo em vista as diferentes apresentações de TB e a experiência de cada autor. Em uma revisão de 2019, 30 artigos foram analisados sobre uso de TB para tratamento de *flushing* facial e rosácea. A dose de TB aplicada variou entre 1 a 6UI a cada cm² de área tratada, o número de sessões oscilou de 1 a 3 com diferentes intervalos de tempo entre elas. Todos os artigos obtiveram resultados satisfatórios.¹⁴ Na tabela 2, podemos visualizar uma revisão da literatura sobre os estudos que utilizaram TB para tratamento do *flushing* e eritema facial persistente com suas diluições, doses, complicações, duração, tempo de acompanhamento e resultados.^{3,11-13,15-23} No presente estudo, optamos pela observação clínica do eritema após exposição a uma máscara de LED vermelha (com emissão de calor) como uma tentativa de padronização do estímulo, uma vez que o calor foi um dos gatilhos mais relatados pelos pacientes. Em nossa casuística, encontramos resultados satisfatórios, com poucos efeitos colaterais na diluição da TB de 1:1 e dose total que variou de 25 a 35U por paciente.

Nossas limitações incluem o pequeno tamanho amostral, estudo aberto, a falta de um grupo controle para comparação de resultados e a falta de acompanhamento a longo prazo. Estudos maiores, randomizados, cegos e com grupo placebo são necessários para padronização e consenso da dose ideal, técnica e estimativa de duração do tratamento.

CONCLUSÃO

A aplicação intradérmica de TB pode ser considerada uma alternativa terapêutica para o controle do eritema e *flushing* facial da rosácea, sem efeito rebote ou repercussão sistêmica. Não há consenso na literatura quanto a melhor diluição, número de pontos, dose e frequência da aplicação nestes casos. O protocolo realizado (diluição no padrão 1:1 (1U por 0,01ml) gerou bons resultados clínicos sem eventos adversos significativos. ●

REFERÊNCIAS:

1. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, Van Der Linden MMD, Arents BWM, Carter B, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):65–79.
2. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1–2):26–34.
3. Antonio CR, Trídico LA, Antonio JR. Tratamento de rosácea com toxina botulínica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2018;10(3):36–9.
4. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, Cribier B, Dlova NC, Kautz G, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):465–71.
5. Choi JE, Werbel T, Wang Z, Chi Wu C, Yaksh TL, Di Nardo A. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J Dermatol Sci*. 2019;93(1):58–64.
6. Oussedik E, Bourcier M, Tan J. Psychosocial burden and other impacts of rosacea on patients' Quality of life. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):103–13.
7. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(5):761–70.
8. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea – Aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(5):579–89.
9. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draeos Z, Gallo RL, Granstein RD, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1501–10.
10. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, Cribier B, Del Rosso J, Dlova NC, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1269–76.
11. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;19:S0190-9622(18)30808-9.
12. Yuraitis M, Jacob CI. Botulinum toxin for the treatment of facial *flushing*. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):102–4.
13. Oh YJ, Lee NY, Suh DH, Koh JS, Lee SJ, Shin MK. A split-face study using Botulinum Toxin type B to decrease facial erythema index. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(5):243–8.
14. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, Vlaskovic-Jovicevic T, Peric-Hajzler Z, Matovic D, et al. Botulinum toxin use in rosacea and facial *flushing* treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(18):2985–7.
15. Kranendonk SK, Ferris LK, Obagi S. Re: Botulinum Toxin for the Treatment of Facial. *Dermatol Surg*. 2005;31(4):491.
16. Alexandroff AB, Sinclair SA, Langtry JA. Letter: Successful use of botulinum toxin a for the treatment of neck and anterior chest wall *flushing*. *Dermatol Surg*. 2006;32(12):1536.
17. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(12):e76–9.
18. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and *flushing* of rosacea. *Dermatology*. 2015;230(4):299–301.
19. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;41:S9–16.
20. Eshghi G, Khezrian L, Alirezai P. Botulinum toxin-a in treatment of facial *flushing*. *Acta Med Iran*. 2016;54(7):454–7.
21. Silva LC, Ferreira ILO, Silveira ML, Steiner D. Estudo prospectivo para tratamento do rubor da rosácea com toxina botulínica tipo A. *Surg & Cosmet Dermatol*. 2018;10(2):121–6.
22. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, Hur MS, Han SH, Lee YW, et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. *Dermatol Surg*. 2019;45(9):1155–62.
23. Al-Niaimi F, Glagoleva E, Araviiskaia E. Pulsed dye laser followed by intradermal botulinum toxin type-A in the treatment of rosacea-associated erythema and *flushing*. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13976.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Jaqueline Barbeito de Vasconcellos  ORCID 0000-0002-9726-0719

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Isabele Oliveira Santos  ORCID 0000-0002-2263-3736

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

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

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.



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Vitamina D intralesional em múltiplas verrugas plantares recorrentes - Um estudo cego, prospectivo e controlado por placebo

Intralesional vitamin D in multiple recurrent plantar warts - A single, blind, prospective, placebo-controlled study

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130050>

RESUMO

Introdução: As verrugas, são proliferações epidérmicas benignas da pele. A maioria dos pacientes procura orientação médica, pois as verrugas são cosmeticamente inaceitáveis e podem ser dolorosas. As verrugas plantares, em particular, são tipicamente refratárias ao tratamento que requer várias sessões. As modalidades terapêuticas disponíveis são limitadas pela alta taxa de recorrência, dor e cicatrizes. Em contraste, as abordagens imunoterapêuticas estimulam o sistema imunológico do hospedeiro, aumentando a imunidade celular para eliminar o vírus.

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia da injeção intralesional de vitamina D3 no tratamento de múltiplas verrugas plantares recorrentes.

Métodos: Um total de 60 pacientes com verrugas plantares múltiplas recorrentes, foram divididos em dois grupos de 30. No grupo 1, 0,5ml de vitamina D intralesional foi injetado na base da maior verruga e no grupo 2, injetou-se 0,5ml de solução salina normal. As sessões foram repetidas a cada 2 semanas por no máximo 4 sessões e os pacientes foram acompanhados por um período de 12 meses.

Resultados: No grupo de estudo, a eliminação completa foi observada em 73,3% (22) e nos controles, 70% dos pacientes não apresentaram resposta.

Conclusão: A vitamina D3 intralesional é uma opção de tratamento segura e eficaz em verrugas plantares.

Palavras-chave: Imunidade celular; Injeções; Verrugas

ABSTRACT

Introduction: Warts or verrucae, caused by the human papillomavirus (HPV), are a benign epidermal proliferation of the skin. Most patients seek medical advice as warts are cosmetically unacceptable and can be painful. Plantar warts, in particular, are typically refractory to treatment requiring multiple treatment sessions. High recurrence rates, pain, and scarring limit the available therapeutic modalities. In contrast, immunotherapeutic approaches stimulate the host immune system by enhancing cellular immunity to eliminate the virus.

Objective: To assess the safety and efficacy of intralesional vitamin D3 injection to treat multiple recurrent plantar warts.

Methods: 60 patients with multiple recurrent warts were divided into two groups of 30 each. Group 1 received 0.5 ml intralesional vitamin D in the base of the largest wart, and Group 2 received 0.5 ml of normal saline. The sessions were repeated every two weeks for a maximum of four sessions, and patients were followed up for 12 months to detect any recurrences.

Results: The study group showed complete clearance in 73.3% (22) individuals, while most controls (70%) showed no response.

Conclusion: Intralesional vitamin D3 is a safe and effective treatment option for multiple recurrent plantar warts.

Keywords: Cellular immunity; Injections, intralesional; Warts

Artigo Original

Autores:

Shishira R Jartarkar¹
Swayamsiddha Mishra²
Manjunath KG¹
Spoorthy B¹

- ¹ Departamento de Dermatologia, Vydehi Institute of Medical Sciences and Research Centre, Bengaluru, Karnataka, Índia
² Departamento de Dermatologia, Vaccicare Clinic, Cuttack, Odisha, Índia

Correspondência:

Shishira R. Jartarkar
Email: dr.shishira@gmail.com

Financial support: None

Conflict of interest: None

Submitted on: 17/05/2021

Approved on: 04/06/2021

Como citar este artigo:

Jartarkar SR, Manjunath KG, Mishra S, Spoorthy B. Vitamina D intralesional em múltiplas verrugas plantares recorrentes - Um estudo cego, prospectivo e controlado por placebo. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210050.



INTRODUÇÃO

As verrugas constitui uma proliferação epidérmica benigna da pele causadas pelo papilomavírus humano (HPV). Como o HPV é altamente infeccioso, algumas pessoas apresentarão infecção por esta entidade em algum momento de suas vidas.^{1,2} Com base em sua forma e localização, as verrugas são classificadas como vulgares, planas, plantares, filiformes, mirmécia, periungueais, anogenitais e em mosaico.³

Embora 60-65% das verrugas se resolvam espontaneamente em dois anos, a maioria dos pacientes procura orientação médica, pois as verrugas são cosmeticamente inaceitáveis e podem ser dolorosas em locais específicos, como as verrugas plantares.¹ As verrugas plantares, em particular, são tipicamente refratárias ao tratamento, requerendo múltiplas sessões.⁴ Várias modalidades terapêuticas estão disponíveis, tais como medicamentos (5-fluorouracil, podofilotoxina, ácido salicílico, zinco e ranitidina orais), métodos destrutivos (eletrocautério, crioterapia, terapia fotodinâmica) e excisão cirúrgica. Essas modalidades são limitadas por altas taxas de recorrência, dor e cicatrizes. Além disso, não são adequadas para verrugas refratárias múltiplas.^{5,6} Em contraste, as abordagens imunoterapêuticas estimulam o sistema imunológico do hospedeiro, aumentando a imunidade mediada por células para eliminar o vírus em vez de apenas destruir as lesões.^{6,7} A imunoterapia leva à eliminação das verrugas sem cicatrizes ou alterações físicas e aumentam a resposta do hospedeiro contra o agente causador.⁸ Vários antígenos foram testados, como vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR), e também derivados de proteína purificado (PPD) e antígeno de cãndida. Poucos estudos usaram vitamina D local.⁹⁻¹²

Especula-se que o efeito dos derivados da vitamina D nas verrugas seja proveniente de seu potencial para regular a proliferação e diferenciação das células epidérmicas e modular a produção de citocinas. A regulação positiva dos receptores de vitamina D (RVD) na pele leva à indução de peptídeos antimicrobianos.⁹⁻¹²

Nosso estudo objetiva avaliar a segurança e eficácia da injeção intralesional de vitamina D3 em múltiplas verrugas plantares recorrentes.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Este é um estudo intervencionista, comparativo, de base hospitalar, realizado no ambulatório do Departamento de Dermatologia da Medical Sciences and Research Centre, Bengaluru - Karnataka - Índia, de junho de 2018 a janeiro de 2020, após a obtenção da aprovação do comitê de ética da instituição.

Tamanho da amostra

Um total de 60 pacientes com múltiplas verrugas plantares recorrentes foram incluídos no estudo. O consentimento informado por escrito foi obtido de cada participante do estudo.

Critério de inclusão

Pacientes com múltiplas verrugas plantares recorrentes de diferentes tamanhos e duração, sem verrugas distantes, dispostos a fornecer consentimento informado por escrito foram incluídos no estudo.

Critério de exclusão

Crianças <12 anos, mulheres grávidas e lactantes e pacientes com tendência para queloides, qualquer evidência de imunossupressão, distúrbio sistêmico ou dermatológico ou hipersensibilidade prévia à vitamina D3 ou a qualquer medicamento, foram excluídos do estudo.

Intervenção de estudo

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de 30 indivíduos cada, usando o método de “caixa de correio” (“chit box”).

Todos os pacientes foram submetidos a um protocolo padrão que incluía história completa e exame sistêmico e cutâneo.

A história completa incluiu dados demográficos (nome, idade, sexo, endereço, ocupação) e história atual (duração da doença, presença ou ausência de verrugas distantes, consumo de drogas ou doença sistêmica).

O exame cutâneo consistiu em avaliar o número e o tamanho das verrugas plantares, bem como a presença ou ausência de verrugas à distância. A dermatoscopia foi realizada para diagnosticar verrugas plantares em casos duvidosos.

Foi realizado um exame geral e sistêmico completo para excluir quaisquer doenças sistêmicas

Grupo 1 (casos)

Sob assepsia, 0,5 ml de vitamina D3 (600.000 UI) foi injetado por via intralesional na base da maior verruga com uma seringa de insulina.

Grupo 2 (controles)

Sob assepsia, 0,5 ml de soro fisiológico foi injetado na base da maior verruga.

Procedimento de tratamento

As lesões foram limpas com iodo-povidona e álcool. Aplicamos as injeções na base da maior verruga usando uma seringa de insulina 40U. A seringa foi mantida paralela à superfície da pele, e a agulha foi mantida com o bisel voltado para cima durante a injeção. A injeção foi repetida na mesma verruga em todas as sessões. A sessão foi repetida a cada duas semanas em ambos os grupos, da mesma forma, até a liberação completa ou por no máximo quatro sessões. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses após a última dose para detecção de recorrências. Avaliamos os pacientes quanto à eliminação de verrugas e eventos adversos.

Cuidados pós-tratamento

Após cada sessão, os pacientes foram orientados a evitar o uso de outros tratamentos durante o estudo e o período de acompanhamento.

Avaliação de melhora

Avaliamos a melhora clínica através de fotografias coloridas no início, em cada sessão e após 12 meses da última sessão.

A melhora clínica foi classificada como resposta completa (resolução completa das verrugas), resposta parcial (redução no tamanho/ número de verrugas, mas não eliminação completa), ou nenhuma resposta (sem alteração no tamanho ou número).

Análise estatística

Os dados foram analisados no SPSS versão 22 e representados como frequência e porcentagem para variáveis categóricas, média e desvio padrão (DP) para variáveis quantitativas. Os testes t e qui-quadrado foram usados. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Todos os 60 pacientes completaram o estudo. Os pacientes eram comparáveis em relação à distribuição por idade e sexo ($p > 0,05$). A média de idade no grupo do estudo foi de $32,1 \pm 7,48$ e entre os controles foi de $29,6 \pm 7,55$. Em nosso estudo, notamos uma predominância do sexo masculino tanto no grupo de intervenção (53,3%) quanto no grupo controle (60%). A Tabela 1 apresenta os dados demográficos dos participantes do estudo.

No grupo de intervenção, observamos resposta completa em 73,3% (22) (Figura 1), parcial em 20% (6) e nenhuma resposta em 6,7% (2) dos pacientes. No grupo controle, 70%



FIGURA 1: Homem de 32 anos mostrando resposta completa após 4 sessões

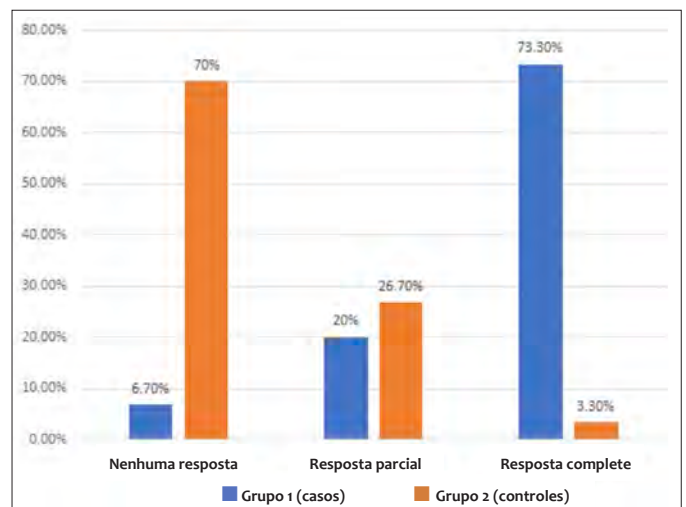


GRÁFICO 1: Melhora clínica em casos e controles

(21) dos pacientes não apresentaram melhora, 26,7% (8) melhora parcial e 3,3% (1) apresentaram melhora completa (Gráfico 1). A diferença na melhora foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Observamos a resolução completa das verrugas distantes em todos os pacientes que apresentaram resposta completa (Tabela 2).

Eventos adversos

Observou-se dor durante a injeção em todos os pacientes do grupo de estudo e em 40% do grupo controle.

Eritema e edema persistentes foram observados em 3,3% dos pacientes no grupo de estudo, que diminuíram espontaneamente em 7 a 10 dias. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses, e recorrência foi observada em 6,7% (2) indivíduos do Grupo 1 durante este período.

TABELA 1: Dados demográficos dos participantes

DADOS CLÍNICOS	CASOS	CONTROLES
Idade (Média \pm DP) anos	32,07 \pm 7,48	29,63 \pm 7,55
Gênero		
Homem	16(53,3%)	18(60%)
Mulher	14(46,7%)	12(40%)
Duração		
<6 meses	5(16,7%)	5(16,7%)
6-12 meses	10(33,3%)	14(46,7%)
>12 meses	15(50%)	11(36,7%)
Número de verrugas	4,50(2,0,10,25)	5,50(3,0,9,50)
Média (Q1,Q3)		

TABELA 2: Melhoria clínica em casos e controles

Melhora clínica	Grupo 1 (casos) % (n)	Grupo 2 (controles)
Nenhuma resposta	6,7% (2)	70% (21)
Resposta parcial	20% (6)	26,7% (8)
Resposta completa	73,3% (22)	3,3% (1)

DISCUSSÃO

As verrugas plantares múltiplas recorrentes constituem um distúrbio frustrante para os pacientes e um desafio para os médicos, visto que nenhuma terapia isolada é completamente eficaz em todos os pacientes, especialmente quando apresentam várias lesões. A imunoterapia tem sido utilizada como um tratamento de preferência, pois é conhecida por resolver as verrugas tratadas e bem como as distantes, induzindo imunidade direcionada ao HPV.¹³ O mecanismo exato da atividade da vitamina D contra verrugas ainda precisa ser elucidado.¹⁴ No entanto, sabe-se que controla a proliferação e a diferenciação celular e também que possui atividades imunorreguladoras. Seus efeitos são mediados pelo receptor de vitamina D (RVD), que está presente nos queratinócitos, fibroblastos, melanócitos e outras células imunológicas da pele.¹⁵ A regulação positiva de RVD leva à ativação de receptores Toll-like de macrófagos humanos e à indução de expressões de peptídeos antimicrobianos como estroma tímico, linfopoiética e catelicidina. Também atua como um anti-inflamatório, reduzindo a síntese de IL-1 α e IL-6.¹⁶

Nosso estudo revelou que a vitamina D3 intralesional é uma terapia eficaz para verrugas plantares recorrentes com uma taxa de sucesso de 73,3%, pois 22 em 30 pacientes apresentaram sua eliminação completa. Isso está de acordo com o estudo de Aktas *et al.*,⁴ que relatou resposta total em 80% (16 de 20) dos pacientes com verrugas plantares. Outro estudo, de Raghukumar

et al.,¹³ avaliou o efeito da injeção intralesional de vitamina D3 em 60 pacientes com várias verrugas extragenitais, mostrando resposta completa em 90% dos casos.

Durante o período de acompanhamento de 12 meses, observamos recidiva em 6,7% do nosso grupo de estudo. Isso está de acordo com o estudo de Raghukumar *et al.*,¹³ que relatou uma taxa de recorrência de 3,33% durante o acompanhamento de seis meses.

Um ensaio clínico randomizado controlado conduzido por El-Sayed *et al.*¹⁷ comparou a eficácia de 0,2 ml de vitamina D3 intralesional e 0,2 ml de sulfato de zinco intralesional a cada duas semanas por um máximo de quatro sessões. Os resultados demonstraram resposta completa de 62,9% com vitamina D e 71,4% com sulfato de zinco.

Um estudo controlado por placebo realizado por Abdel Azim *et al.*¹⁴ mostrou eliminação total de verrugas em 56,25% (18 de 32) dos pacientes com vitamina D3 intralesional em verrugas cutâneas. Mas nosso estudo mostrou uma resposta melhor em verrugas plantares.

Outro estudo controlado por placebo, de Kareem *et al.*,¹⁶ utilizou 0,2 ml de vitamina D intralesional uma vez por mês por duas sessões para verrugas comuns. Os resultados demonstraram eliminação completa das verrugas em 45% dos pacientes. Nosso estudo apresentou resultados ainda melhores, provavelmente devido ao maior número de sessões (quatro) e ao uso de uma dose maior (0,5 ml) de vitamina D3.

Não houve eventos adversos significativos observados em nosso estudo. A limitação de nosso estudo é o tamanho relativamente pequeno da amostra.

CONCLUSÃO

Nosso estudo apresenta um papel benéfico da vitamina D3 intralesional em múltiplas verrugas plantares recorrentes. É uma modalidade de tratamento simples, segura, econômica e com baixa taxa de recorrência. No entanto, estudos maiores de caso-controle, bem como estudos *in vitro/in vivo* são necessários para elucidar o mecanismo exato de ação da vitamina D3 em verrugas. ●

REFERÊNCIAS:

1. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol*. 2001;144(1):4-11.
2. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):S18-26.
3. Salman S, Ahmed MS, Ibrahim AM, Mattar OM, El-Shirbiny H, Sarsik S, et al. Intralesional immunotherapy for the treatment of warts: a network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):922-30.
4. Aktaş H, Ergin C, Demir B, Ekiz Ö. Intralesional vitamin D injection may be an effective treatment option for warts. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(2):118-22.
5. Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician*. 2005 15;72(4):647-52.
6. Rivera A, Tyring SK. Therapy of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Ther*. 2004;17(6):441-8.
7. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(5):364-70.
8. Sinha S, Relhan V, Garg VK. Immunomodulators in warts: Unexplored or ineffective? *Indian J Dermatol*. 2015;60(2):118-29.
9. Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, Paudice N, Tsalouchos A, Zanzani M, et al. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin d in a renal transplant recipient. *Case Rep Transplant*. 2011;2011:368623.
10. Rind T, Oiso N, Kawada A. Successful treatment of anogenital wart with a topical vitamin D(3) derivative in an infant. *Case Rep Dermatol*. 2010;2(1):46-9.
11. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(6):750-8.
12. Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, 1alpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol*. 2007;34(4):264-6.
13. Raghukumar S, Ravikumar BC, Vinay KN, Suresh MR, Aggarwal A, Yashovardhana DP. Intralesional vitamin D3 injection in the treatment of recalcitrant warts: a novel proposition. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(4):320-4.
14. Abdel-Azim ES, Abdel-Aziz R, Ragale MH, Mohamed EA. Clinical and dermoscopic evaluation of intralesional vitamin D3 in treatment of cutaneous warts: A placebocontrolled study. *J Egypt Women Dermatol Soc*. 2020;17:6-12.
15. Fathy G, Sharara MA, Khafagy AH. Intralesional vitamin D3 versus Candida antigen immunotherapy in the treatment of multiple recalcitrant plantar warts: a comparative case-control study. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e12997.
16. Kareem IMA, Ibrahim IM, Mohammed SFF, Ahmed AA. Effectiveness of intralesional vitamin D3 injection in the treatment of common warts: single-blinded placebo-controlled study. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12882.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Shishira R Jartarkar  ORCID 0000-0002-7016-6087

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

Manjunath KG  ORCID 0000-0002-4956-0880

Análise estatística, aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados.

Swayamsidda Mishra  ORCID 0000-0002-3645-523X

Análise estatística; concepção e planejamento do estudo; coleta, análise e interpretação de dados; participação efetiva na orientação de pesquisa.

Spoorthy B  ORCID 0000-0003-2283-8050

Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação de dados; participação efetiva na orientação de pesquisa.



A importância da interação entre o ácido hialurônico e o receptor CD44

The importance of interaction between hyaluronic acid and CD44 receptor

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130006>

RESUMO

Ácido hialurônico é uma das substâncias mais utilizadas na Dermatologia. Apresenta tarefas estruturais na matriz extracelular, ligando-se às células e a componentes biológicos por interações específicas e inespecíficas. O ligante nativo para o ácido hialurônico é o receptor transmembrânico CD44, que interage não apenas com o ácido hialurônico, mas também com diferentes fatores de crescimento, citocinas e proteínas da matriz extracelular. Buscamos revisar a interação entre o receptor CD44 e as diversas formas de ácido hialurônico na pele, a fim de compreender melhor sua ação e explorar seu uso de forma mais completa na Dermatologia.

Palavras-chave: Rejuvenescimento; Ácido hialurônico; Pele

ABSTRACT

Hyaluronic acid is one of the most used substances in dermatology. It presents structural roles in the extracellular matrix, binding to cells and biological components through specific and nonspecific interactions. The native ligand for hyaluronic acid is the transmembrane CD44 receptor, which interacts not only with hyaluronic acid but also with different growth factors, cytokines, and extracellular matrix proteins. We seek to review the interaction of the CD44 receptor with the various forms of hyaluronic acid in the skin to better understand its action and fully explore its use in dermatology.

Keywords: Rejuvenation; Hyaluronic acid; Skin

Artigo de Revisão

Autores:

Carlos Roberto Antonio¹

Livia Arroyo Trídico¹

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

Correspondência:

Livia Arroyo Trídico

Email: latridico@terra.com.br /

Alternative email: latridico@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 25/03/2021

Decisão Final: 13/10/2021

Como citar este artigo:

Antonio CR, Trídico LA. A importância da interação entre o ácido hialurônico e o receptor CD44. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210006.



INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (AH) é um polímero natural biodegradável. Trata-se de um glicosaminoglicano não sulfatado, não ramificado, composto por dissacarídeos repetidos (ácido b-1,4-D-glucurônico e b-1,3-N-acetil-D-glucosamida). O AH é um poliânion que pode ligar-se entre si e também ligar-se a moléculas de água, formando estrutura rígida e viscosa semelhante à gelatina. O AH é um dos principais elementos da matriz extracelular (MEC) dos tecidos vertebrados, disponível em quase todos os fluidos corporais e tecidos. Esse biopolímero tem função estrutural, ligando moléculas da matriz extracelular. Além disso, está envolvido em várias importantes funções biológicas, tais como regulação da adesão e motilidade celular, além de atuar na diferenciação e proliferação celular e na propriedade mecânica dos tecidos.¹

As características do AH, tais como consistência, biocompatibilidade e hidrofiliçidade, tornaram-no ideal para uso em Dermatologia Estética. Além disso, sua viscoelasticidade única e imunogenicidade limitada levaram ao uso em várias aplicações médicas, como no tratamento da osteoartrite (OA), auxílio na cirurgia ocular e para regeneração de feridas.² A seguir, iremos abordar o uso do ácido hialurônico injetável como preenchedor dérmico e suas interações com seu principal receptor, o CD44, a fim de compreender como é possível promover o rejuvenescimento por meio de suas interações biológicas.

Metabolismo do ácido hialurônico na pele

Na epiderme, o conteúdo de AH é especialmente alto nas regiões basais em proliferação. Isso está de acordo com a manutenção do estado indiferenciado e proliferativo das células basais e com as observações correspondentes durante o desenvolvimento embriogênico.³ Os achados histológicos sugerem que os queratinócitos da camada basal também contêm AH intracelular, enquanto o AH extracelular prevalece nas camadas epidérmicas superiores.⁴ Acredita-se que o AH extracelular mantenha a difusão e abra espaços para facilitar a migração celular.⁵

A principal fonte de AH na derme são os fibroblastos, com maior atividade de síntese de AH na derme papilar. A alta flexibilidade das estruturas de AH e sua hidrofiliçidade permitem que essas moléculas preencham quaisquer lacunas na MEC.⁶ O grande volume hidrodinâmico de AH é explicado principalmente por múltiplas ligações de hidrogênio entre dissacarídeos adjacentes, mas também pode depender da interação próxima de AH com proteoglicanos altamente glicosilados. As propriedades viscoelásticas resultantes do AH na derme são responsáveis pelo suporte da arquitetura tecidual dérmica. O AH dérmico tem acesso ao sistema linfático, provavelmente regulando o conteúdo de água na derme. Tanto o AH livre reticulado por proteínas ou proteoglicanos quanto o AH associado à membrana celular facilitam a migração celular, a proliferação e a comunicação celular pela interação com os receptores celulares, pelo agrupamento de receptores e subsequentes cascatas de sinalização.⁷

O AH é sintetizado por enzimas específicas chamadas HA-sintase (HAS). Estas são enzimas ligadas à membrana que sintetizam o AH na superfície interna da membrana plasmática, sendo que, depois, o eliminam através de estruturas semelhantes a poros para o espaço extracelular. Existem três enzimas responsáveis pela síntese de AH. São elas: HAS-1, -2 e -3, que exibem propriedades enzimáticas distintas e sintetizam cadeias de AH de vários comprimentos.^{7,8}

A degradação do AH é um processo gradual que pode ocorrer por meio de reações enzimáticas ou não enzimáticas. Três tipos de enzimas (hialuronidase, b-D-glucuronidase e b-N-acetil-hexosaminidase) são envolvidas na degradação enzimática do AH. Essas enzimas são encontradas de várias formas, no espaço intercelular e no soro. A hialuronidase divide o AH de alto peso molecular em fragmentos menores, enquanto as outras duas enzimas degradam os fragmentos removendo açúcares terminais não redutores. Além dos mecanismos enzimáticos de degradação do AH, ele pode ser degradado por tensão de cisalhamento, calor e reações químicas, como hidrólise ácida/alcalina e degradação por oxidantes. Esses tipos de degradação ocorrem de maneira aleatória, geralmente resultando em fragmentos de dissacarídeos.^{1,9}

Envelhecimento cutâneo e ácido hialurônico

A mudança histoquímica mais dramática observada com o envelhecimento da pele é o desaparecimento acentuado de ácido hialurônico na epiderme, enquanto o AH ainda está presente na derme.¹¹ As razões para as alterações de homeostase do AH com o envelhecimento são desconhecidas, mas sabe-se que a síntese de AH epidérmica é influenciada pela derme subjacente. Redução progressiva do tamanho dos polímeros de AH na pele como resultado do envelhecimento também foi relatada. Assim, a epiderme perde a molécula principal responsável pela ligação e retenção das moléculas de água, resultando na perda de umidade da pele. Na derme, a principal mudança relacionada à idade é a crescente avidez do AH por estruturas teciduais e perda da capacidade de extração do AH. Além disso, ocorre reticulação progressiva do colágeno e perda da capacidade de extração do colágeno com a idade. Todos os fenômenos acima, relacionados à idade, contribuem para a aparente desidratação, atrofia e perda de elasticidade que caracteriza a pele envelhecida.¹⁰

O envelhecimento prematuro da pele, devido à exposição repetida e prolongada à radiação, resulta em conteúdo anormal de glicosaminoglicanos e distribuição comparada à encontrada nas cicatrizes, com diminuição de AH e aumento dos níveis de proteoglicanos do sulfato de condroitina.¹² Nos fibroblastos dérmicos, essa redução na síntese do AH foi atribuída aos fragmentos de colágeno, que ativam as integrinas $\alpha v \beta 3$, resultando na redução de expressão de AH sintase (enzimas responsáveis pela produção de AH).¹²

Ácido hialurônico injetável na Dermatologia

Os preenchimentos dérmicos à base de ácido hialurônico constituem um dos procedimentos estéticos mais realizados atualmente. As injeções de ácido hialurônico na pele promovem efeito de preenchimento de volume e induzem a síntese de colágeno, revertendo sinais da pele envelhecida.¹³

As composições das formulações de ácido hialurônico utilizadas para preenchimento tecidual são caracterizadas pelas propriedades de composição e propriedades reológicas. A composição dos preenchedores inclui concentração, tamanho e partículas de crosslinking (substâncias geradoras de ligações intermoleculares que aumentam a estabilidade e durabilidade clínica do preenchedor), enquanto as propriedades reológicas incluem elasticidade (G') e viscosidade (N'). O ácido hialurônico com reticulação (partículas de crosslinking) pode ser feito com várias substâncias químicas (butanodiol diglicidil éter, divinil sulfona etc.). O aumento de partículas de crosslinking e a concentração fortalecem a resistência dos preenchedores à degradação enzimática. O tamanho da partícula é determinado pela polimerização das cadeias de glicosaminoglicanos e pela tensão, que otimiza a capacidade de lifting tecidual. Elasticidade e viscosidade garantem aos preenchedores a capacidade de resistir à compressão e à força de cisalhamento, respectivamente. Outra característica importante é a hidrofiliabilidade, ou seja, a capacidade de o preenchedor atrair água e expandir-se.^{14,15}

Cada produto consiste em uma combinação única de características diferentes, e a compreensão dessas diferenças permite tratar adequadamente as diferentes áreas da face. Maciez e menos viscosidade são características que tornam o preenchedor ideal para rugas superficiais, lábios e pálpebra, enquanto preenchedores mais viscosos e pesados são melhores para injeção em plano mais profundo a fim de aumentar volume.¹⁶ A duração do efeito corretivo dos preenchedores de ácido hialurônico varia entre três a 24 meses, dependendo predominantemente da concentração de AH, reticulação (grau e tipo), área tratada e indivíduo.¹⁷

Sabe-se ainda que, além de repor volume, o ácido hialurônico injetável atua como remodelador cutâneo, devido 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.¹⁸

O ácido hialurônico realiza várias tarefas estruturais da MEC, pois se liga às células e a outros componentes biológicos por meio de interações específicas e inespecíficas. Várias proteínas da MEC são estabilizadas pela ligação ao AH. Moléculas e receptores específicos que interagem com AH estão envolvidos na transdução de sinal celular, tais como as moléculas agregan, versican e neurocan, e os receptores celulares CD44, RHAMM, TSG6, GHAP, ICAM-1 e LYVE-1.¹⁹ Entre esses receptores, o CD44 (glicoproteína da superfície celular) merece mais aten-

ção, uma vez que, devido à sua ampla distribuição e com base no conhecimento atual, é considerado o receptor primário de AH na maioria dos tipos de células.^{1,20} A seguir, iremos abordar a importância do receptor CD44 e suas interações com ácido hialurônico a fim de promover rejuvenescimento.

Receptor CD44 e ácido hialurônico

O ligante nativo para o AH é o receptor transmembrânico CD44.²¹ O AH liga-se ao terminal N do CD44, que funciona como local de acoplamento e é revestido por uma mistura de aminoácidos, predominantemente básicos e hidrofóbicos.²² O gene CD44 contém 20 exons, 10 dos quais podem ser regulados por ligação alternativa, levando à geração de outras variantes (exons variantes ou 'v'), que são traduzidas para um polipeptídeo de peso molecular 80-90kDa, dependendo da ligação. Funções biológicas, como migração celular, adesão e integridade estrutural durante processos anti-inflamatórios, dependem da interação AH-CD44. A menor isoforma CD44, padrão CD44 (CD44s), é onipresente, enquanto as isoformas variantes são expressas apenas em alguns tecidos epiteliais e em cânceres.^{23,24}

As diferentes formas de ácido hialurônico sintetizadas para uso médico possuem interações em comum e distintas com o receptor CD44. Geralmente, as interações AH-CD44 podem ser alteradas de acordo com a extensão da modificação do AH, tipo de grupo químico utilizado para essa modificação e local do AH em que foi feita a alteração. Independentemente das peculiaridades que envolvem os diferentes tipos de ácido hialurônico sintético e o receptor CD44, iremos abordar de forma global o papel deste receptor em permitir que a ação do AH vá além de simplesmente preencher tecidos, mas principalmente atuar na biomodulação tecidual.²⁵

O CD44 é capaz de interagir não apenas com o ácido hialurônico, mas também com diferentes fatores de crescimento, citocinas e proteínas da matriz extracelular, como a fibronectina.²⁶ O domínio intracelular do CD44 interage com o citoesqueleto. Consequentemente, quando seu domínio extracelular se liga ao ácido hialurônico da MEC, uma ligação entre as estruturas do citoesqueleto e o polímero é criada.²⁷ Diversas vias de sinalização intracelular estão envolvidas na interação AH-CD44 e atuam controlando processos biológicos celulares: degradação e internalização de ácido hialurônico, angiogênese, migração celular, proliferação, agregação e adesão aos componentes da MEC.^{27,28,29}

Manipulações de concentração de AH ou interações AH-CD44 podem alterar vias de sinalização de muitas moléculas regulatórias e adaptadoras, tais como SRC quinases, Rho-GTPases, VAV2 e GAB1.³⁰ A ligação do CD44 ao ácido hialurônico pode alterar a sobrevivência celular ou sua proliferação ao alterar ligações proteicas intracelulares.³¹ Além disso, o AH pode ativar vários receptores tirosino quinases e o AH ligado ao CD44 pode agrupar e cooperar com fatores de crescimento.³² Demonstrou-

-se, também, que o receptor CD44 está envolvido na captação celular do ácido hialurônico extracelular.³³

Kaya e demais autores (1992) demonstraram que o CD44 está associado à regulação da homeostase do ácido hialurônico em queratinócitos. Os autores desenvolveram camundongos transgênicos expressando um cDNA antissentido CD44 acionado pelo promotor de queratina-5. Esses camundongos não apresentam expressão detectável de CD44 nos queratinócitos da pele e no epitélio da córnea e exibem acúmulo anormal de AH na derme superficial e estroma da córnea, alterações morfológicas distintas dos queratinócitos basais e córnea e proliferação defeituosa de queratinócitos em resposta a fatores mitógenos e de crescimento. Essas alterações são refletidas por uma diminuição na elasticidade da pele, resposta inflamatória local e reparo tecidual prejudicados, retardo do crescimento capilar e falha da epiderme em sofrer hiperplasia em resposta ao carcinógeno. Sendo assim, observaram duas funções principais do CD44 na pele: a regulação da proliferação de queratinócitos em resposta a estímulos extracelulares e a manutenção da homeostase local do ácido hialurônico.³⁴

Vistejinova e colaboradores (2014) realizaram estudo a fim de comparar a capacidade do ácido hialurônico de alto peso molecular (HMW) à do ácido hialurônico de baixo peso molecular (LMW) em estimular a produção de citocinas e quimiocinas pelos fibroblastos dérmicos humanos, associado à importância do receptor CD44 nesse processo. O estudo demonstrou que os fibroblastos dérmicos, além de sua principal função de produzir a matriz extracelular, são capazes de responder aos fragmentos de ácido hialurônico de baixo peso molecular via interação com o CD44 por meio da produção de citocinas, sugerindo que o AH LMW está implicado em um sinal inflamatório que estimula fibroblastos do estroma.³⁵

Estudos demonstraram claramente que AH e CD44 na superfície externa dos fibroblastos dérmicos atuam regulando a fisiologia dos fibroblastos e estimulando a produção de matriz extracelular.³⁶ Dessa forma, pode ser possível alterar a produção de colágeno da pele aumentando ou reduzindo a quantidade de AH.³⁷ No trabalho de Wang e colaboradores (2007), 11 voluntários receberam injeções de preenchedor de ácido hialurônico ou veículo e foram submetidos à biópsia em quatro e 13 semanas após o procedimento. Os resultados demonstraram que, em comparação aos controles, a pele tratada com injeções de ácido hialurônico reticulado revelou aumento da deposição de colágeno ao redor do material de preenchimento, e a expressão gênica para o procolágeno tipos I e III, bem como vários fatores de crescimento profibróticos, também foi regulada entre quatro e 13 semanas em comparação com os controles. Os autores concluíram que a injeção de ácido hialurônico reticulado estimula a síntese de colágeno, restaurando parcialmente os componentes da matriz dérmica que são perdidos na pele fotoenvelhecida.¹³

Bhattacharya e colaboradores (2017) demonstraram que alterações nas estruturas do ácido hialurônico modificam sua interação com o receptor CD44. Foi observado que tanto a

sulfatação quanto a desacetilação do ácido hialurônico de indivíduos estão associadas à menor interação com o CD44, sendo assim ambas as modificações necessárias para reduzir a interação AH-CD44. Dessa forma, o estudo sugere que seria possível em estudos futuros, por meio de diferentes formas de AH, regular as vias de ativação celular.³⁸

Wang e demais autores (2019) avaliaram como os diferentes tipos de ácido hialurônico influenciam na ligação de CD44 aos hidrogéis de AH. As interações AH-CD44 podem ser alteradas quando o AH é modificado para sintetizar macrômeros de AH, com alterações dependentes da extensão da modificação, tipo de grupo químico usado para modificação e o local usado para a modificação. Estes efeitos são observáveis quando os macrômeros de AH são apresentados ao CD44 tanto na forma solúvel quanto após reticulação em hidrogéis. A expressão gênica e as análises bioquímicas e histológicas de longo prazo de células mesenquimais estromais encapsuladas em hidrogéis de AH sugerem fortemente que os níveis de modificação do macrômero de AH influenciam as interações célula-hidrogel e a diferenciação condrogênica. É importante ressaltar que os hidrogéis de AH modificados de maneira baixa e moderada ainda promovem uma ligação significativamente maior ao CD44 em comparação com as moléculas inertes. Além disso, a condrogênese e a formação de cartilagem são reguladas com hidrogéis de AH quando comparadas aos controles de hidrogel de polietilenoglicol inerte.³⁹

Gruber, Holtz e Riemer (2021) realizaram avaliação *in vitro* sobre a influência dos diferentes pesos moleculares de AH na sua ligação com o CD44. Evidenciou-se que o AH de baixo peso molecular e um complexo comercial com ácido hialurônico de três pesos moleculares (alto, médio e baixo) aumentaram a expressão da proteína CD44 nos queratinócitos epidérmicos humanos, enquanto as frações de AH de médio e alto peso molecular, não. Concluíram, assim, que o AH pode influenciar a expressão da proteína CD44 e que essa influência parece ser dependente do peso molecular.⁴⁰

Receptor CD44 e carcinogênese

Sabe-se que a ativação anormal da cascata de sinalização CD44 pelo ácido hialurônico, assim como a superexpressão e super-regulação do CD44, pode resultar no desenvolvimento de lesões patológicas e transformação maligna, uma vez que a interação AH-CD44 está envolvida em processos celulares como proliferação celular e angiogênese.^{29,41} Por isso, o CD44 é superexpresso em diversos tumores sólidos, tais como tumores de pâncreas, mama e pulmão.⁴²

Existe uma complexa comunicação entre as células cancerígenas e seu microambiente. Evidências indicam que o microambiente do tumor pode regular a capacidade de crescimento e metástase tumorais.⁴³ O ácido hialurônico não apenas fornece suporte celular e matriz hidrofílica, mas também regula a adesão célula-célula, migração celular, crescimento e diferenciação.⁴⁴ Dessa forma, essas propriedades o tornam um candidato adequado ao envolvimento em processos patológicos como o

câncer. Além disso, ao formar camadas pericelulares, o AH pode proteger as células tumorais do ataque imune.⁴⁵ Várias células tumorais produzem quantidades aumentadas de ácido hialurônico ou induzem a produção de AH pela liberação de fatores de crescimento e citocinas. Da mesma forma, o AH fragmentado induzido por espécies reativas de oxigênio também contribui para a superprodução de AH.⁴⁶ Células tumorais e células estromais expressam isoformas de HAS e produzem ácido hialurônico na MEC, que depois se acumula no parênquima tumoral e nos tecidos estromais peritumorais, o que contribui para a disseminação metastática.⁴⁷ Além disso, a superprodução de AH em células tumorais pode induzir alterações epiteliais do tipo das células cancerígenas em direção a um fenótipo fibroblástico migratório.⁴⁸ A MEC rica em AH também pode mediar o recrutamento de células-tronco mesenquimais, que são progenitoras de fibroblastos associados a tumores.⁴⁹

Muitas das atividades promotoras de tumor pelo ácido hialurônico poderiam ser explicadas por sua interação com o CD44. Existem três maneiras na forma como o CD44 pode interagir com o AH: ligação com as moléculas extracelulares de AH solúveis e MEC, interação com receptores de tirosina quinases para antiapoptose e resistência a medicamentos e ligação do CD44 ao citoesqueleto de actina.⁵⁰

O CD44 ativado é superexpresso em tumores sólidos, mas muito menos, ou quase nada, em seus pares não tumorigênicos. A adesão de CD44 ao AH induz a regulação positiva de integrinas que fortalecem a adesão de células-tronco.⁵¹ Células derivadas de tumor expressam CD44 em um estado de alta afinidade que é capaz de se ligar e internalizar o AH. A afinidade de ligação de CD44 com AH é importante para a migração celular que permite que o CD44 seja incorporado na borda anterior das células. O CD44 também pode reagir com outras moléculas, incluindo colágeno, fibronectina, osteopontina, fatores de crescimento e metaloproteinases em células tumorais, mas os papéis funcionais de tais interações são menos conhecidos.⁵⁰

Os receptores de tirosina quinase (RTKs) são uma subclasse de receptores do fator de crescimento da superfície celular (TFG) com uma atividade tirosina quinase intrínseca controlada por ligantes. A interação AH-CD44 tem um efeito geral na ativação de proteínas antiapoptóticas de sobrevivência celular, que é iniciado pela associação com a ativação de receptores de tirosi-

na quinase. Além disso, o CD44 se liga às proteínas do citoesqueleto, e essa interação é modulada pela interação do AH-CD44.⁵⁰

Dessa forma, devido ao fato de os níveis de AH e suas interações com o CD44 serem capazes de regular a diferenciação celular (como a cornificação dos queratinócitos epidérmicos e a diferenciação de fibroblastos), existe a possibilidade de que a capacidade modulatória da diferenciação celular regulada pela via do ácido hialurônico possa ser empregada de forma terapêutica, especialmente em Oncologia. O fato de que o ácido hialurônico ligado ao CD44 possa interagir com diversos sistemas receptores é muito intrigante. Se interações AH e CD44 são necessárias para levar a carcinogênese e metástases, então acredita-se que a manipulação dessas interações possa ser realizada de forma terapêutica.³⁷

Desde os primeiros relatos de lipossomas de AH direcionados a CD44 em 2001, um grande esforço tem sido dedicado ao uso de CD44 mediado por AH-alvo para aplicações em doenças e drug-delivery. Desde então, surgiram estudos de nanomateriais de AH como uma maneira eficaz para melhorar a administração de medicamentos. No futuro, acredita-se que a estrutura simples e o processo de fabricação fácil para nanomateriais de AH possam aumentar a possibilidade de sucesso na prática clínica.⁵¹

CONCLUSÃO

São inúmeras as interações entre ácido hialurônico e seu principal receptor, o CD44. Sabemos que elas dependem de diversos fatores, dentre eles, o tipo de ácido hialurônico envolvido. Os estudos evidenciam que as interações AH-CD44 ocorrem não apenas com ácido hialurônico endógeno, mas também com o ácido hialurônico tópico e injetável. Sendo assim, é possível concluir que o ácido hialurônico exógeno atua em conjunto com o CD44 a fim de causar modulação celular e molecular no local em que é aplicado, trazendo, assim, resultados que vão além do simples fato de preencher o local tratado: ele, principalmente, altera o ambiente por meio de interações locais e melhora a qualidade da pele. Além disso, diversas pesquisas relatam o envolvimento do receptor CD44 na carcinogênese e, embora sejam necessários mais estudos sobre esse assunto, entender melhor o papel do receptor CD44 também pode influenciar positivamente no tratamento de neoplasias futuramente. ●

REFERÊNCIAS:

1. Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater.* 2013;9(7):7081-92.
2. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinari Medicina.* 2008(8):397-411.
3. Pasonen-Seppänen S, Karvinen S, Törrönen K, Hyttinen JM, Jokela T, Lammi MJ, et al. EGF upregulates, whereas TGF-beta downregulates, the hyaluronan synthases Has2 and Has3 in organotypic keratinocyte cultures: correlations with epidermal proliferation and differentiation. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1038-44.
4. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol.* 2008;26(2):106-22.
5. Kaya G, Rodriguez I, Jorcano JL, Vassalli P, Stamenkovic I. Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. *Genes Dev.* 1997;11(8):996-1007.
6. Evanko SP, Tammi MI, Tammi RH, Wight TN. Hyaluronan-dependent pericellular matrix. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(13):1351-65.
7. Prehm P. Hyaluronate is synthesized at plasma membranes. *Biochem J.* 1984;220:597-600.
8. Watanabe K, Yamaguchi Y. Molecular identification of a putative human hyaluronan synthase. *J Biol Chem.* 1996;271(38):22945-8.
9. Stern R, Kogan G, Jedrzejas MJ, Soltés L. The many ways to cleave hyaluronan. *Biotechnol Adv.* 2007;25(6):537-57.
10. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol.* 2008;26(2):106-22.
11. Röck K, Grandoch M, Majora M, Krutmann J, Fischer JW. Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix remodeling. *J Biol Chem.* 2011 20;286(20):18268-76.
12. Bernstein EF, Underhill CB, Hahn PJ, Brown DB, Uitto J. Chronic sun exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans. *Br J Dermatol.* 1996;135(2):255-62.
13. Wang F, Garza LA, Kang S, 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.
14. Oliveira JD, Carvalho LS, Gomes AM, Queiroz LR, Magalhães BS, Parachin NS. Genetic basis for hyper production of hyaluronic acid in natural and engineered microorganisms. *Microb Cell Fact.* 2016;15(1):119.
15. Edsman K, Nord LI, Ohrlund A, Lärkner H, Kenne AH. Gel properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1170-9.
16. Alam M, Tung R. Injection technique in neurotoxins and fillers: indications, products, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):423-35.
17. Muhn C, Rosen N, Solish N, Bertucci V, Lupin M, Dansereau A, et al. The evolving role of hyaluronic acid fillers for facial volume restoration and contouring: a Canadian overview. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2012;5:147-58.
18. Trindade de Almeida AR, Sampaio GAA. Hyaluronic acid in the rejuvenation of the upper third of the face: review and update - Part 1. *Surg Cosmet Dermatol.* 2015;8(2):148-53.
19. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med.* 2008;53:397-411.
20. Toole BP. Hyaluronan in morphogenesis. *J Intern Med.* 1997;242(1):35-40.
21. Gallatin WM, Weissman IL, Butcher EC. A cell-surface molecule involved in organ-specific homing of lymphocytes. *Nature.* 1983;304(5921):30-4.
22. Banerji S, Wright AJ, Noble M, Mahoney DJ, Campbell ID, Day AJ, et al. Structures of the Cd44-hyaluronan complex provide insight into a fundamental carbohydrate-protein interaction. *Nat Struct Mol Biol.* 2007;14(3):234-9.
23. Ponta H, Sherman L, Herrlich Pa. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(1):33-45.
24. Toole BP, Wight TN, Tammi MI. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *J Biol Chem.* 2002;277(7):4593-6.
25. Kwon MY, Wang C, Galarraga JH, Puré E, Han L, Burdick JA. Influence of hyaluronic acid modification on CD44 binding towards the design of hydrogel biomaterials. *Biomaterials.* 2019;222:119451.
26. Vigetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(8):2452-9.
27. Knopf-Marques H, Pravda M, Wolfova L, Velebny V, Schaaf P, Vrana NE, et al. Hyaluronic acid and its derivatives in coating and delivery systems: applications in tissue engineering, regenerative Medicine and Immunomodulation. *Adv Healthc Mater.* 2016;5(22):2841-55.
28. Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci.* 2007;80(21):1921-43.
29. Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(7):528-39.
30. Toole BP, Wight TN, Tammi MI. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *J Biol Chem.* 2002;277(7):4593-6.
31. Morrison H, Sherman LS, Legg J, Banine F, Isacke C, Haipek CA, et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev.* 2001;15(8):968-80.
32. Misra S, Toole BP, Ghatak S. Hyaluronan constitutively regulates activation of multiple receptor tyrosine kinases in epithelial and carcinoma cells. *J Biol Chem.* 2006;281(46):34936-41.
33. Culty M, Nguyen HA, Underhill CB. The hyaluronan receptor (CD44) participates in the uptake and degradation of hyaluronan. *J Cell Biol.* 1992;116(4):1055-62.
34. Kaya G, Rodriguez I, Jorcano JL, Vassalli P, Stamenkovic I. Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. *Genes Dev.* 1997;11(8):996-1007.
35. Vistejnova L, Safrankova B, Nesporova K, Slavkovsky R, Hermannova M, Hosek P, et al. Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response. *Cytokine.* 2014;70(2):97-103.
36. Webber J, Jenkins RH, Meran S, Phillips A, Steadman R. Modulation of TGFbeta1-dependent myofibroblast differentiation by hyaluronan. *Am J Pathol.* 2009;175(1):148-60.

37. Maytin EV. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. *Glycobiology*. 2016;26(6):553-9.
38. Bhattacharya D, Svehkarev D, Souček JJ, Hill TK, Taylor MA, Natarajan A, et al. Impact of structurally modifying hyaluronic acid on CD44 interaction. *J Mater Chem B*. 2017;5(41):8183-92.
39. Gruber JV, Holtz R, Riemer J. Hyaluronic acid (HA) stimulates the in vitro expression of CD44 proteins but not HAS1 proteins in normal human epidermal keratinocytes (NHEKs) and is HA molecular weight dependent. *J Cosmet Dermatol*. Epub 2021 Apr 28.
40. Kwon MY, Wang C, Galarraga JH, Puré E, Han L, Burdick JA. Influence of hyaluronic acid modification on CD44 binding towards the design of hydrogel biomaterials. *Biomaterials*. 2019;222:119451.
41. Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci*. 2007;80(21):1921-43.
42. Mattheolabakis G, Milane L, Singh A, Amiji MM. Hyaluronic acid targeting of CD44 for cancer therapy: from receptor biology to nanomedicine. *J Drug Target*. 2015;23(7-8):605-18.
43. Bissell MJ, Radisky DC, Rizki A, Weaver VM, Petersen OW. The organizing principle: microenvironmental influences in the normal and malignant breast. *Differentiation*. 2002;70(9-10):537-46.
44. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J*. 1992;6(7):2397-404.
45. McBride WH, Bard JB. Hyaluronidase-sensitive halos around adherent cells. Their role in blocking lymphocyte-mediated cytotoxicity. *J Exp Med*. 1979;149(2):507-15.
46. Stern R, Jedrzejewski MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*. 2006;106(3):818-39.
47. Knudson W, Biswas C, Toole BP. Interactions between human tumor cells and fibroblasts stimulate hyaluronate synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(21):6767-71.
48. Itano N, Zhuo L, Kimata K. Impact of the hyaluronan-rich tumor microenvironment on cancer initiation and progression. *Cancer Sci*. 2008;99(9):1720-5.
49. Zhu H, Mitsuhashi N, Klein A, Barsky LW, Weinberg K, Barr ML, D, et al. The role of the hyaluronan receptor CD44 in mesenchymal stem cell migration in the extracellular matrix. *Stem Cells*. 2006;24(4):928-35.
50. Misra S, Hascall VC, Markwald RR, Ghatak S. Interactions between hyaluronan and its receptors (CD44, RHAMM) regulate the activities of inflammation and cancer. *Front Immunol*. 2015;6:201.
51. Choi KY, Han HS, Lee ES, Shin JM, Almquist BD, Lee DS, et al. Hyaluronic acid-based activatable nanomaterials for stimuli-responsive imaging and therapeutics: beyond CD44-mediated drug delivery. *Adv Mater*. 2019;31(34):e1803549.

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; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Lívia Arroyo Trídico  ORCID 0000-0002-7743-4195

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



Carcinoma espinocelular avançado e imunoterápicos: novas perspectivas terapêuticas

Advanced squamous cell carcinoma and immunotherapy: new therapeutic perspectives

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130023>

RESUMO

O carcinoma espinocelular (CEC) apresenta a segunda maior taxa de incidência entre os cânceres de pele não melanoma. Cerca de 5% desses casos evoluem para lesões localmente avançadas e/ou metastáticas, tornando a abordagem cirúrgica muitas vezes inviável. Com base nisso, foi realizada uma revisão na literatura sobre o uso de imunoterápicos no tratamento do CEC avançado. Observou-se, então, que a imunoterapia é uma potencial estratégia terapêutica devido à promoção da atividade antitumoral por meio da própria resposta imunológica individual, o que contribui para a redução dos efeitos colaterais de cirurgias, quimioterápicos e radioterápicos.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas; Evasão tumoral; Imunoterapia; Neoplasias cutâneas

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) has the second highest incidence rate among non-melanoma skin cancers. About 5% of cases progress to locally advanced and/or metastatic lesions, making the surgical approach often unfeasible. Based on this, we performed a literature review on the use of immunotherapy drugs to treat advanced SCC. The results showed that immunotherapy is a potential therapeutic strategy due to the antitumor activity promotion through the individual immune response, reducing the adverse events of surgeries, chemotherapy, and radiotherapy.

Keywords: Squamous cell carcinoma; Tumor Evasion; Immunotherapy; Skin neoplasms

Artigo de Revisão

Autores:

Magda Blessmann Weber¹
Iago Gonçalves Ferreira¹
Laura Oliveira Ferreira¹
Anna Bittarello Silva¹
Selma Schuartz Cernea²

- ¹ Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Medicina, Porto Alegre (RS), Brasil.
² Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Iago Gonçalves Ferreira
E-mail: iago_goncalves14@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 10/02/2021

Decisão final: 04/04/2021

Como citar este artigo:

Weber MB, Ferreira IG, Ferreira LO, Silva AB, Cernea SS. Carcinoma espinocelular avançado e imunoterápicos: novas perspectivas terapêuticas. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210023.



INTRODUÇÃO

Os cânceres de pele não melanoma (CPNMs) representam um dos grupos de doenças malignas de maior prevalência no mundo. Estima-se que em 2018 ocorreram 18 milhões de novos casos de câncer no mundo, dos quais cerca de 1 milhão decorrentes de CPNMs, provocando cerca de 100 mil óbitos.¹⁻³ No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estima que ocorreram cerca de 625 mil casos de câncer no país, dos quais 177 mil por cânceres de pele não melanoma, sendo, assim, o grupo de neoplasias malignas de maior incidência.³

Os CPNMs incluem diversas neoplasias malignas, dentre estas o carcinoma basocelular (CBC), câncer de pele de maior incidência, e o carcinoma espinocelular ou escamoso (CEC), segunda neoplasia maligna de pele mais incidente.³ Os CBCs e os CECs originam-se da proliferação neoplásica de queratinócitos da epiderme expostos a fatores carcinogênicos, que incluem: exposição à radiação ultravioleta (UV), imunossupressão crônica, cicatrizes de queimaduras, exposição à radiação ionizante, dentre outros.^{1,2}

Dentre os fatores carcinogênicos destaca-se a radiação UV, reconhecida por seu alto potencial mutagênico, o que confere aos CBCs e CECs a carga de mutações mais elevada entre todos os tipos de câncer. Todavia, os carcinomas espinocelulares são alvo de maior preocupação devido ao seu comportamento evolutivo de maior agressividade: cerca de 5% dos casos evoluem para quadros localmente avançados ou metastáticos, com crescimento incontrolável e desfiguração substancial.⁴⁻⁶

Em relação ao tratamento, a exérese cirúrgica precoce é considerada a opção terapêutica de escolha, permitindo a confirmação do tipo de tumor, grau de diferenciação histológica, assim como a análise de margens livres. Todavia, alguns casos de CEC são diagnosticados em pacientes de idade avançada, com comorbidades que limitam a adoção de alternativas terapêuticas mais invasivas.^{5,6} A localização e o tamanho dos tumores também podem representar a limitação de terapêuticas cirúrgicas, como nas lesões com diâmetro superior a 20mm em regiões perioculares, auriculares, labiais e temporais, assim como nos casos de doenças metastáticas.^{7,8}

O CEC cutâneo localmente avançado representa um desafio terapêutico significativo. Para CEC irresssecável não passível de radioterapia, as opções de tratamento sistêmico padrão incluem quimioterapia (geralmente à base de platina ou fluoropirimidina) ou terapia direcionada com inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico.⁶ As respostas são frequentemente de curta duração e podem estar associadas a efeitos colaterais significativos em uma população idosa e frágil.

A despeito da relevância da abordagem cirúrgica nos CECs avançados, alternativas terapêuticas podem ser adotadas em casos de maior complexidade clínica. Dentre estas alternativas estão radioterapia, quimioterapia com cisplatina, 5-fluorouracil, paclitaxel e metotrexato – frequentemente utilizados em lesões inoperáveis e avançadas.^{5,6}

O aprimoramento da compreensão acerca dos mecanismos de controle imunológico envolvidos no processo de pato-

gênese dos cânceres cutâneos propiciou o desenvolvimento de tratamentos imunoterápicos específicos, direcionados à promoção da atividade antitumoral. Nesse sentido, a imunoterapia proporciona tratamento individualizado aos pacientes, com mínimos efeitos adversos, na medida em que atua no microambiente tumoral por meio de mecanismos moleculares e celulares.^{9,10}

Diante da nova abordagem terapêutica proposta pela imunoterapia para as neoplasias cutâneas malignas, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa acerca das medicações imunoterápicas adotadas no tratamento dos carcinomas espinocelulares avançados e/ou em pacientes com comorbidades que limitam as demais terapêuticas.

MÉTODO

O estudo teve como objetivo traçar um panorama da produção científica atual acerca do tratamento com imunomoduladores do carcinoma espinocelular cutâneo avançado e/ou em paciente com comorbidades limitadoras das terapias convencionais, adotando como método de pesquisa a revisão integrativa. As revisões integrativas consistem em métodos de pesquisa que visam a propiciar uma síntese do conhecimento acerca de um determinado assunto ou campo, de forma a integrar conceitos, ideias e resultados provenientes de estudos originais e/ou secundários.^{11,12}

A revisão de literatura foi realizada em três bases de dados: Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scopus (SciVerse Scopus – Elsevier), adotando como estratégia de busca as palavras-chave: “cutaneous squamous cell carcinoma” AND “immunotherapy”. A busca utilizou os filtros “10 years” – para selecionar estudos publicados no período de 2010 a 2020 – e “full text” – para selecionar artigos com versão integral disponível.

A partir dos resultados obtidos com a estratégia de busca, o processo de seleção de artigos foi iniciado, admitindo-se como critérios de inclusão: estudos sobre uso de imunomoduladores no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), com versões em língua portuguesa ou inglesa disponíveis, cujo foco principal estivesse relacionado à imunologia cutânea nos CECs e/ou ao uso de imunoterápicos para tratamento do CEC. Foram adotados como critérios de exclusão: estudos que abordassem tratamentos sistêmicos para o CEC de forma genérica e/ou ampla, estudos com textos indisponíveis na íntegra, estudos que relacionassem o tratamento imunoterápico e demais alternativas terapêuticas. Tais critérios visaram a permitir a síntese de dados de maneira mais direcionada e mais específica aos objetivos do estudo.

Os estudos selecionados foram avaliados separadamente pelos autores da pesquisa, que os distribuíram em duas áreas temáticas: “Sistema imunológico e imunoterapia no carcinoma espinocelular cutâneo” e “Imunoterápicos nos carcinomas espinocelulares cutâneos”. Posteriormente, os conteúdos dos artigos foram analisados e sumarizados por meio de síntese conceitual.

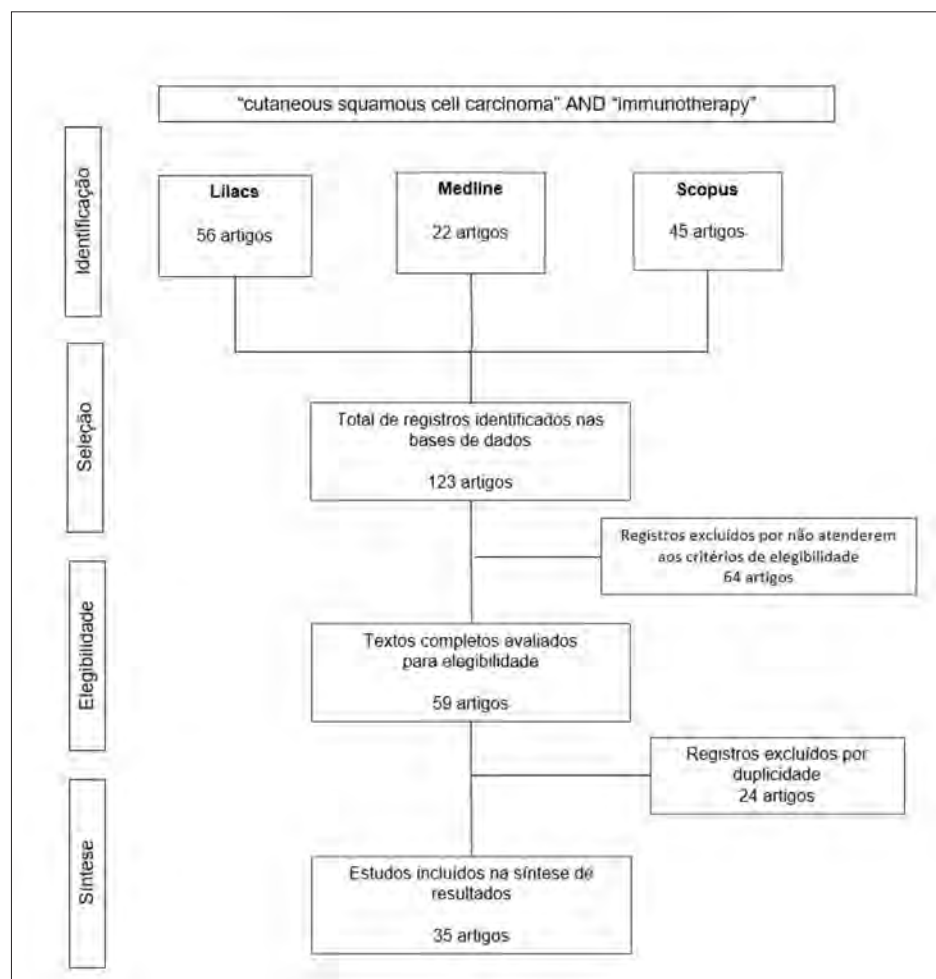


FIGURA 1: Pesquisa em três bases de dados

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados identificou o total de 123 publicações. A avaliação preliminar de títulos e resumos por meio dos critérios de elegibilidade permitiu a seleção de 59 estudos, excluindo-se desse total 24 artigos por duplicidade. Dessa maneira, a amostra analisada na revisão e síntese conceitual foi composta por 35 publicações (Figura 1).

Os estudos analisados foram distribuídos nas duas áreas temáticas da seguinte forma: 17 estudos na área “Sistema imunológico e imunoterapia no carcinoma espinocelular cutâneo” e 18 estudos na área “Imunoterápicos nos carcinomas espinocelulares cutâneos”. Dentre estes estudos, a maior parte era composta por revisões narrativas (16 artigos) e relatos de caso (cinco estudos), e o ano de 2019 teve o maior número de publicações, com 13 estudos (Tabela 1).

DISCUSSÃO

O carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) é o segundo mais frequente dentre os cânceres de pele não melanoma (CPNMs). Mais de 90% dos CECs apresentam prognóstico favorável, sendo curados com tratamento cirúrgico precoce por

meio da exérese das lesões. Entretanto, em cerca de 4–5% dos casos, a doença progride localmente, tornando-se irressecável e/ou metastática, necessitando de abordagens terapêuticas alternativas como radioterapia, quimioterapia e, mais recentemente, imunoterapia.^{5,18,31}

O uso dos imunomoduladores no tratamento dos carcinomas espinocelulares baseia-se na capacidade do sistema imunológico de exercer controle sobre o processo de carcinogênese.³⁹ Esta perspectiva é corroborada pela elevada incidência de CPNM entre indivíduos imunodeprimidos, como nos casos de infecção pelo HIV, ou entre pacientes imunossupressos, condição dos transplantados de órgãos sólidos. Assim, evidencia-se o papel da vigilância imunológica no controle das neoplasias, tornando-se relevante a compreensão da relação entre sistema imunológico e a carcinogênese cutânea.²

O sistema imunológico e a carcinogênese cutânea

A pele desempenha importantes funções na homeostase do corpo humano, atuando na manutenção da temperatura corporal, na proteção contra agentes ambientais (físicos e químicos), na produção de estímulos nervosos e endócrinos, além de atuar

TABELA 1: Síntese de estudos analisados pela revisão sistemática

Autores	Ano	Título	Periódico	Tipo de estudo	Área temática
Ascierto PA, Garbe C. ⁵	2020	Updates and new perspectives in nonmelanoma skin cancer therapy: highlights from 'Immunotherapy Bridge'	Immunotherapy	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Hall ET <i>et al.</i> ²	2020	Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy	American Society of Clinical Oncology Educational Book	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Choi FD <i>et al.</i> ¹³	2020	Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: A systematic review	Journal of the American Academy of Dermatology	Systematic review	Immune system and immunotherapy
Lima PO <i>et al.</i> ⁴	2020	Epidermal Growth Factor Receptor's Function in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Its Role as a Therapeutic Target in the Age of Immunotherapies	Current Treatment Options in Oncology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Salzmann M <i>et al.</i> ¹⁴	2020	Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study	European Journal of Cancer,	Retrospective cohort study	Immunotherapy drugs in SCC
Hanna GJ <i>et al.</i> ¹⁵	2020	Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors	British Journal of Cancer	Prospective cohort study	Immunotherapy drugs in SCC
Pezeshki S <i>et al.</i> ¹⁶	2020	Novel treatments using PD1 inhibitors for advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma	Journal Expert Review of Anticancer Therapy	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Rischin D <i>et al.</i> ¹⁷	2020	Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing	Journal for Immunotherapy of Cancer	Clinical trial	Immunotherapy drugs in SCC
Barrios DM <i>et al.</i> ¹⁸	2020	Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies	Journal of the American Academy of Dermatology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Desilets A <i>et al.</i> ¹⁹	2020	Safety evaluation of pembrolizumab for treating recurrent head and neck squamous cell carcinoma	Expert Opinion on Drug Safety	Narrative review	Immunotherapy drugs in SCC
Lee A <i>et al.</i> ²⁰	2020	Cemiplimab: A Review in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	Drugs	Systematic review	Immunotherapy drugs in SCC
Ferris RL ²¹	2019	Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use	Clinical Cancer Research	Clinical trial	Immunotherapy drugs in SCC
Habib LA <i>et al.</i> ⁸	2019	Advances in Immunotherapy and Periocular Malignancy	Seminars in Ophthalmology	Systematic review	Immune system and immunotherapy
Guminski A, Stein B ⁹	2019	Immunotherapy and other systemic therapies for cutaneous SCC	Oral Oncology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Liebl MC, Hofmann TG ²²	2019	Identification of responders to immune checkpoint therapy: which biomarkers have the highest value?	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Ahmed SR <i>et al.</i> ²³	2019	Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma	Expert Review of Clinical Pharmacology	Narrative review	Immunotherapy drugs in SCC
van Baar MLM <i>et al.</i> ²⁴	2019	Pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma: Report of a case of inoperable squamous cell carcinoma with complete response to pembrolizumab complicated by granulomatous inflammation	JAAD Case Reports	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Kacew AJ <i>et al.</i> ²⁵	2019	Chromosome 3q arm gain linked to immunotherapy response in advanced cutaneous squamous cell carcinoma	European Journal of Cancer	Retrospective cohort study	Immunotherapy drugs in SCC
Ogata D, Tsuchida T ²⁶	2019	Systemic Immunotherapy for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	Current Treatment Options in Oncology	Narrative review	Immunotherapy drugs in SCC

Continuação...

TABELA 1: Síntese de estudos analisados pela revisão sistemática

Autores	Ano	Título	Periódico	Tipo de estudo	Área temática
Paulson KG <i>et al.</i> ²⁷	2019	Immunotherapy for skin cancer	International Immunology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Liu Y <i>et al.</i> ²⁸	2019	Prolonged Response to Pembrolizumab in Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma Metastatic to the Central Nervous System	Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Di Nardo L <i>et al.</i> ²⁹	2019	Molecular genetics of cutaneous squamous cell carcinoma: perspective for treatment strategies	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Barber BR ³⁰	2019	Immune Status and Immunotherapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma-What Are Our Next Steps?	JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery	Letter to the editor	Immune system and immunotherapy
Bottomley <i>et al.</i> ³¹	2019	The Role of the Immune System in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	International Journal of Molecular Sciences	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Chen A <i>et al.</i> ⁷	2018	Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab.	Journal of Clinical Medicine	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Amoils M <i>et al.</i> ³²	2018	PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Risk and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	Head and Neck Surgery	Cross-sectional study	Immunotherapy drugs in SCC
Migden MR <i>et al.</i> ³³	2018	PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma	New England Journal of Medicine	Clinical trial	Immunotherapy drugs in SCC
Degache E <i>et al.</i> ³⁴	2018	Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	Letter to the editor	Immunotherapy drugs in SCC
Yanagi T, Kitamura S, Hata H ³⁵	2018	Novel therapeutic targets in cutaneous squamous cell carcinoma	Frontiers in Oncology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Ilyas M, Costello CM, Sharma A ³⁶	2017	Exploring the relationship between natural killer cells and cutaneous squamous cell carcinoma development	JAAD Case Reports	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Falchook GS <i>et al.</i> ³⁷	2016	Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810	Journal for Immunotherapy of Cancer	Case report	Immunotherapy drugs in SCC
Chang ALS <i>et al.</i> ³⁸	2016	A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor	JAMA Dermatology	Letter to the editor	Immunotherapy drugs in SCC
Macdonald JB <i>et al.</i> ³⁹	2015	Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways	Journal of the American Academy of Dermatology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Yanofsky VR <i>et al.</i> ⁴⁰	2013	Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy	Clinical and Developmental Immunology	Narrative review	Immune system and immunotherapy
Fujita H <i>et al.</i> ⁴¹	2012	Langerhans cells from human cutaneous squamous cell carcinoma induce strong type 1 immunity	Journal of Investigative Dermatology	Experimental study	Immune system and immunotherapy

na defesa imunológica do organismo. Tal defesa pode ocorrer sob a forma de imunidade inata, caracterizada pela ausência de memória imunológica, sendo representada pelos neutrófilos, eosinófilos, células natural killer (NK), mastócitos, citocinas, complemento e peptídeos antibacterianos; ou sob a forma de imunidade adaptativa, por meio das células apresentadoras de antígenos

(células dendríticas), linfócitos T (reguladores, CD8 e CD4) e linfócitos B.⁸

O sistema imunológico, em condições fisiológicas, tem a capacidade de reconhecer e destruir antígenos de agentes infecciosos e/ou neoantígenos de células neoplásicas, atuando por meio das imunidades inata e adaptativa. A formação de neoanti-

genos decorre do processo de mutação celular, por meio do qual danos às sequências de DNA celular, não reparados, promovem mutações que levam à alteração das funções celulares e à carcinogênese.^{2,8,27,30}

Os carcinomas espinocelulares cutâneos (CECs) originam-se a partir de mutações em queratinócitos da camada espinocelular epidérmica, que se expandem pelos tecidos por meio de clones neoplásicos. A expansão clonal tumoral é estimulada por agentes denominados promotores tumorais, os quais podem ser exógenos, como radiação ultravioleta (RUV), agentes químicos, medicações e infecções, ou endógenos, como dieta e supressão imunológica. Os CECs carregam uma das maiores cargas mutacionais tumorais entre todos os tipos de câncer, o que propicia o aumento de sua imunogenicidade decorrente da expressão de neoantígenos tumorais, mutações e/ou expressão gênica viral.^{2,27,30}

As células natural killer (NK) representam uma das principais linhagens celulares da imunidade inata, sendo encontradas principalmente na derme.³¹ As células NK são responsáveis pela imunovigilância de neoantígenos, controlando a progressão tumoral por meio de resposta citolítica.³⁶ Os macrófagos teciduais também compõem outra importante linhagem na resposta imune antitumoral, identificando queratinócitos lesados e promovendo o recrutamento de leucócitos e a secreção de mediadores pró-inflamatórios no sítio neoplásico, de maneira a erradicar as células cancerígenas. Todavia, quando infiltrados no tecido neoplásico, os macrófagos associados ao tumor atuam como agentes estimulantes do desenvolvimento tumoral por meio da secreção de fatores pró-angiogênicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e metaloproteinases de matriz (MMP).^{31,36}

As células dendríticas (CDs) também promovem o reconhecimento de antígenos nos tecidos periféricos, sendo diferenciados em seis subtipos de células dendríticas cutâneas, destacando-se as células de Langerhans presentes nas camadas córnea e granulosa da epiderme, e as células dendríticas mieloides dérmicas, encontradas na derme. No tecido cutâneo, as células dendríticas reconhecem os neoantígenos neoplásicos, apresentando-os aos linfócitos T naive CD8+ e CD4+ - localizados nos nódulos linfáticos regionais.^{31,40,41}

As células T compõem cerca de 10% do infiltrado celular de tumores cutâneos, desempenhando assim importante papel no controle imunológico neoplásico. Os neoantígenos tumorais são apresentados pelas CDs por meio do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), promovendo assim a ativação das células T naive em células T efetoras bem como a polarização das respostas de células T em Th1, Th2, Th9 e Th17.^{31,40} O padrão de resposta T é determinante para a prevenção do desenvolvimento de malignidade cutânea e metástases, sendo o padrão Th1 - resposta citotóxica - o principal responsável pelo controle da progressão tumoral, e o padrão Th2 geralmente associado ao desenvolvimento neoplásico.^{31,40}

Além da imunidade celular, a resposta humoral das células B efetoras também figura como relevante componente do

controle neoplásico. As células B atuam por meio da produção de imunoglobulinas e citocinas que contribuem para a polarização das respostas dos linfócitos T, assim como para a quimiotaxia e ativação de mecanismos pró-inflamatórios que levarão à falha da carcinogênese.³¹

A despeito dos mecanismos de controle imunológico, algumas neoplasias têm a capacidade de evadir-se do sistema imune, proliferando-se e invadindo estruturas adjacentes e disseminando-se para outros tecidos.⁸ O processo de evasão neoplásica é fortemente influenciado pelo microambiente tumoral por meio de suas características celulares, moleculares e ambientais.

O microambiente tumoral e o escape imunológico

O microambiente tumoral é composto por diversos tipos celulares malignos e não malignos que estabelecem interações complexas e dinâmicas por meio de agentes quimiotáticos, como citocinas, fatores de crescimento e enzimas inflamatórias.³¹ Nessa perspectiva, o equilíbrio ou o desequilíbrio entre tais interações biológicas irão determinar a progressão ou a supressão tumoral através de mecanismos intrínsecos ou extrínsecos às células neoplásicas (Figura 2).

Dentre os fatores intrínsecos estão a expressão de proteínas de superfície no tumor, dificultando o reconhecimento e a fagocitose pelas CDs, e a secreção de citocinas, promovendo a disfunção das CDs e a inibição da ativação de células T tumorais específicas, tendo como consequência o aumento da carga tumoral dos CECs.^{31,40,41}

O status imunológico consiste em um dos fatores extrínsecos que influenciam o microambiente tumoral.²⁷ Os padrões de imunidade Th1 e Th2 também podem ser influenciados pelo status imunológico. Indivíduos imunocompetentes tendem a demonstrar expressões gênicas associadas às respostas Th1 e Th2, enquanto imunossuprimidos evidenciam predomínio da imunidade Th2, resposta imunológica mais relacionada à infiltração celular e à progressão tumoral.^{27,31}

Outro fator extrínseco é a radiação ultravioleta (UV) que age no microambiente tumoral induzindo a apoptose das células dendríticas e reduzindo sua migração linfática, prejudicando assim a resposta citotóxica dos linfócitos T CD8+ mediada pelas CDs. A radiação UV também estimula a liberação de mediadores pró-inflamatórios pelos queratinócitos e leucócitos infiltrantes que favorecem o desenvolvimento inicial dos CECs.^{27,31}

Por outra perspectiva, Bottomley et al. propõem o conceito da 'imunoeedição', processo pelo qual a eliminação de células tumorais pelos mecanismos de defesa imunológica levaria à seleção de células neoplásicas sem antígenos imunogênicos específicos. Estas células, ao não serem reconhecidas pelo sistema imune, teriam então a capacidade de se proliferar no microambiente tumoral.³¹

Todavia, a 'imunoeedição' não consiste em um mecanismo de "escape" per se, podendo resultar em três tipos de desfechos: a eliminação, na qual as células tumorais conseguem ser totalmente eliminadas pelo sistema imunológico; equilíbrio, no qual

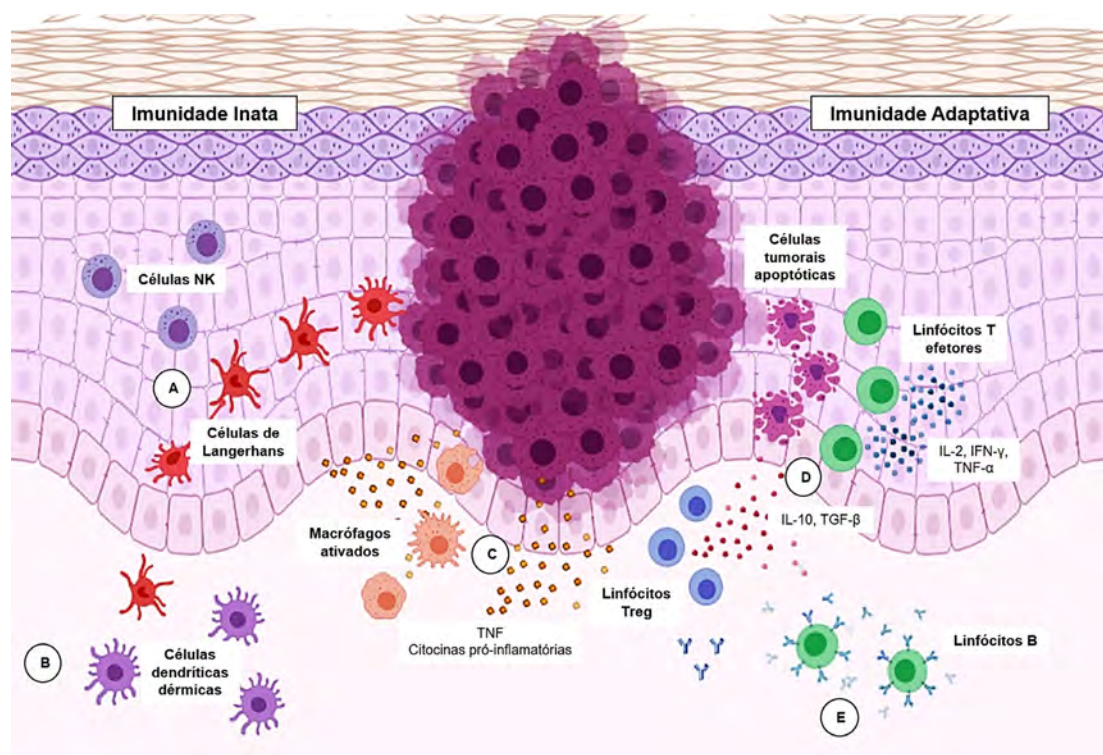


FIGURA 2: A – Células NK e células de Langerhans reconhecendo os antígenos tumorais e iniciando a resposta imune inata. B – Células dendríticas dérmicas reconhecendo os antígenos tumorais. C – Macrófagos fagocitando as células tumorais e secretando citocinas pró-inflamatórias. D – Células T efetoras desencadeando a apoptose das células tumorais por meio de resposta citotóxica, além de secretar citocinas pró-inflamatórias. Células Treg secretando citocinas que promovem a inibição da atividade das células T efetoras. E – Células B ativadas produzindo imunoglobulinas antitumorais

os mecanismos imunes controlam a progressão tumoral, porém não conseguem eliminar completamente as células cancerígenas; e escape, no qual as linhagens celulares tumorais proliferam-se combinando características de evasão imune e resistência à apoptose.³¹

A tolerância imunológica também tem sido reconhecida como um dos principais mecanismos de ‘escape’ das células tumorais. Em condições fisiológicas, as células dendríticas não ativadas e imaturas estimulam a diferenciação de células T reguladoras (Treg), que atuam por meio da inibição das respostas citotóxicas das células T efetoras, limitando a reatividade imunológica excessiva.^{31,40}

Todavia, no microambiente tumoral, as células Treg agem evitando a secreção e a proliferação de células dendríticas, reduzindo a qualidade da apresentação dos neoantígenos neoplásicos, resultando em desequilíbrio em direção à inibição da ativação T efetora.^{22,31,40} As células T reguladoras são identificadas em infiltrados tumorais de CBCs e CECs.² Tal fato pode ser explicado pela capacidade das células tumorais de recrutamento de células imunossupressoras, como células Treg e as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), favorecendo a evolução neoplásica.⁸

Vale destacar a influência das variantes individuais na composição do microambiente tumoral – citocinas, interleucinas, interferons e células imunes infiltrantes (linfócitos T efetores, Treg e B) – que determinarão o padrão de resposta imunológica e o controle da progressão tumoral.²²

Pontos de controle imunológico e imunomodulação

A autotolerância representa um elemento essencial do sistema imunológico, tendo em vista que propicia a regulação da resposta imune, prevenindo processos inflamatórios e citotóxicos excessivos que ocasionariam a degradação de tecidos saudáveis adjacentes às lesões. Em condições fisiológicas, a modulação imune decorre da atividade de moléculas e receptores celulares denominados pontos de controle imunológico.^{8,9}

Entretanto, as células cancerosas adquiriram a capacidade de superexpressar moléculas e receptores de controle imunológico, evadindo-se do mecanismo antitumoral e, conseqüentemente, progredindo de forma desinibida.⁸ A proteína de morte celular programada 1 (PD-1), o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1), o antígeno associado a linfócitos T citotóxico 4 (CTLA-4) e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) representam os principais pontos de controle imunológico expressos em células tumorais dos CECs, o que sinaliza sua relevância como potenciais alvos terapêuticos.^{8,9,14}

O CTLA-4 é expresso na superfície dos linfócitos T citotóxicos e atua na prevenção da ativação destas células, desencadeada a partir da ligação com as proteínas CD80 e CD86 das células dendríticas. Contudo, as células T também apresentam a proteína de superfície CD28, a qual promove a estimulação da atividade T citotóxica por meio dos ligantes CD80 e CD86. Sendo assim, a resposta dos linfócitos T efetores dependerá do equilíbrio das ligações entre CD80 e CD86 com os receptores CTLA-4 (“inibitória”) e CD28 (“estimuladora”).⁸

A PD-1 consiste em um receptor de superfície celular encontrado em células T e B, células NK, células dendríticas e monócitos. Nas células T, a PD-1 somente é expressa após a ativação das células T, promovendo a apoptose das células T efetoras, e inibe a apoptose das células Treg a partir da ligação com as proteínas PD-L1 e PD-L2 (ligantes de morte celular programada 1 e 2) presentes na superfície das células tumorais.^{8,14,31,32} Dessa forma, os clones de câncer podem aumentar sua apresentação de superfície PD-L1, evitando assim a vigilância imunológica.^{19,32} Corroborando essa compreensão, Amoils et al. ressaltam a associação da expressão aumentada de PD-L1 com CECs metastáticos e recorrentes. Sob outra perspectiva, Pezeshki et al. destacam o papel do PD-1 e PD-L1 no fenômeno de ‘exaustão de células T’, decorrente da redução da potência dos clones das células T a partir da exposição crônica a um determinado antígeno.¹⁶

O gene EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) é outro importante componente de controle tumoral, atuando na codificação de um receptor de glicoproteína transmembrana responsável pela ativação de múltiplas vias de sinalização downstream – incluindo MAPK/ERK e PI3K/AKT/mTOR – que controlam os processos de maturação, proliferação, inibição da apoptose e angiogênese das células.²⁹ A desregulação do EGFR tem sido observada em carcinomas de cabeça, pescoço, ovário, mama, bexiga, cólon e pulmão, sendo relacionada à proliferação tumoral. Nos casos de carcinoma espinocelular cutâneo, a despeito da baixa incidência de mutações de EGFR – variando de 2,5% a 5% –, a superexpressão desse gene tem sido associada a metástases e piores prognósticos.^{21,29}

Nesse sentido, o estudo do papel da resposta imunológica no microambiente tumoral nos últimos anos estimulou o desenvolvimento de terapias-alvo direcionadas aos ligantes superexpressos no tecido tumoral.⁸ Em 2018, foram descritos pela primeira vez os mecanismos de inibição dos receptores CTLA-4 e PD-1 nas células imunes e do PD-L1 nas células neoplásicas, possibilitando a interrupção do mecanismo de ‘escape’ tumoral, de maneira a permitir a atuação das células T efetoras no controle da progressão dos cânceres (Figura 3).^{8,9,18,22,32}

Nessa perspectiva, o bloqueio do CTLA-4 permitiria a ativação dos linfócitos T efetores enquanto o bloqueio da PD-1 ou do PD-L1 inibiria a apoptose dos linfócitos T efetores, assim como o fenômeno de ‘exaustão das células T’. Dessa maneira, ambas as vias terapêuticas promoveriam o aumento da atividade da imunidade celular mediada pelas células T.⁸ Por outro lado, o bloqueio do EGFR inibiria um dos mecanismos de “escape” das células tumorais, permitindo a atuação do sistema imunológico sobre estas.^{21,29}

Todavia, cabe ressaltar que o estímulo à atividade imunológica pelos imunoterápicos pode desencadear respostas imunes inespecíficas, sob a forma de doenças autoimunes como vitiligo. Ademais, estas medicações também demonstram o potencial de provocar efeitos adversos como prurido, exantemas liquenoides, erupções pápulo-pustulares, dentre outras manifestações cutâneas, bem como diarreia e hipotireoidismo.^{19,24,39}

A compreensão da vigilância imunológica dos cânceres e dos mecanismos de “escape” tumoral permitiu o desenvolvimento de drogas que bloqueassem os receptores envolvidos nes-

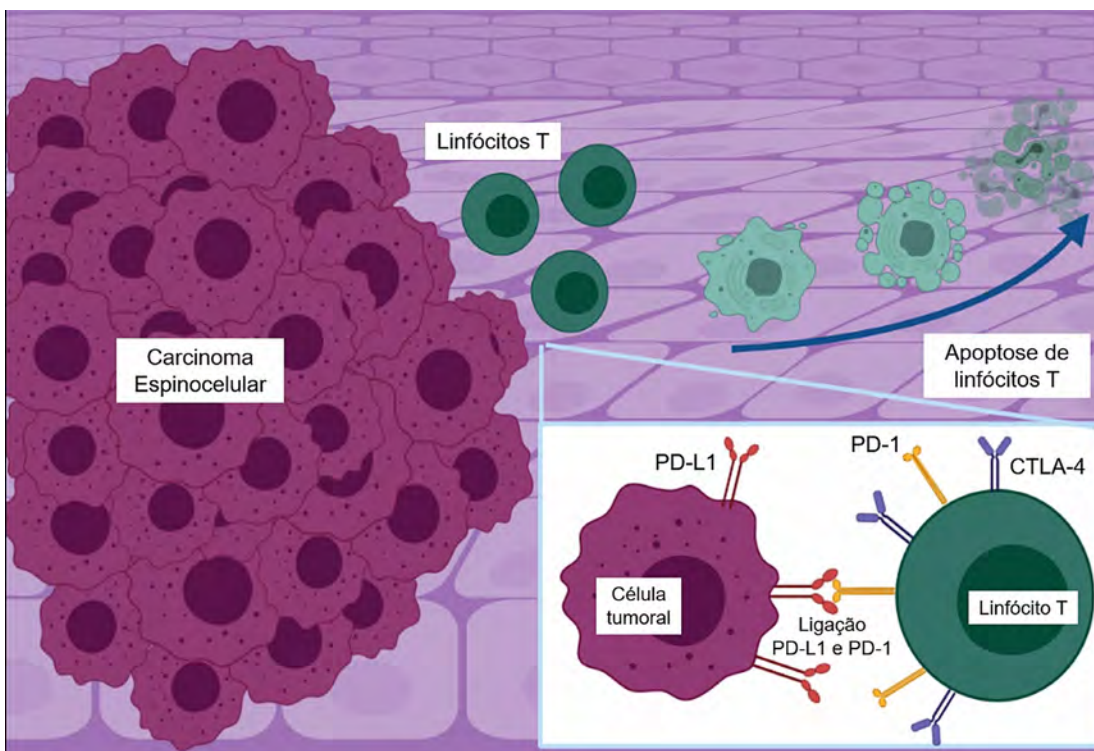


FIGURA 3: Linfócitos T recrutados para o sítio tumoral. Ligantes PD-L1 das células tumorais ativando receptores PD-1 dos linfócitos T, desencadeando a apoptose destas células

TABELA 2: Imunoterápicos utilizados no tratamento dos carcinomas espinocelulares

Imunoterápicos	Classe	Aplicações Clínicas	Efeitos Colaterais
Cemiplimabe	Inibidor de PD-1	CEC cutâneo metastático e/ou localmente avançado	Diarreia, fadiga, náusea, constipação e erupção cutânea.
Cetuximabe	Anti-EGFR	Câncer colorretal, CEC de cabeça e pescoço e CEC cutâneo irressecável.	Erupção pápulo-pustular, erupção cutânea descamativa, eczema, xerose, paroníquia e alopecia.
Ipilimumabe	Anti-CTLA-4	Melanoma metastático, câncer de pele não-melanoma, carcinoma de células renais e câncer colorretal	Diarreia leve, erupções cutâneas ou prurido leve, hipopituitarismo, hipotireoidismo, apetite reduzido, tontura, cefaleia, fadiga.
Nivolumabe	Inibidor de PD-1	Câncer de pulmão não pequenas células, carcinoma de células renais, CEC cutâneo recorrente ou metastático de cabeça e pescoço e melanoma avançado	Diarreia, náuseas, erupção cutânea, prurido, fadiga, cefaleia alterações do estado mental, dor abdominal, hipotensão.
Pembrolizumabe	Inibidor de PD-1	Câncer de pulmão não pequenas células, melanoma e CEC cutâneo avançado	Diarreia, hipotireoidismo, erupção cutânea e eventos adversos imunológicos raros, principalmente pneumonite de grau 3 a 5.

Elaborado pelos autores baseando-se na literatura analisada

tas vias, com maior destaque para os receptores CTLA-4, PD-1 e EGFR.⁸

Devido à elevada carga mutacional dos CECs, estes tornam-se muito suscetíveis ao bloqueio de pontos de controle imunológico.⁸

As principais indicações de tratamento com imunoterápicos são CECs avançados localmente, irressecáveis ou incuráveis, metastáticos, assim como casos de boa tolerabilidade às medicações com potencial aumento de sobrevida.¹⁵ A combinação de medicações anti-CTLA-4 e anti-PD-1 tem sido relatada em casos específicos de melanoma, carcinoma de células renais e CECs recidivantes e metastáticos de cabeça e pescoço, demonstrando melhores respostas terapêuticas.^{8,25} Contudo, tais combinações apresentam maior toxicidade, com risco de desencadear quadros de colite e hipofisite.²⁴

O advento da terapia inibidora de pontos de controle gerou expectativas promissoras para o tratamento de CECs avançados localmente, recorrentes e metastáticos, apresentando melhora na sobrevida global dos pacientes bem como na sobrevida livre de progressão.^{8,25} Atualmente, são aprovados para neoplasias cutâneas os inibidores de pontos de controle imunológico: ipilimumabe, inibidor do CTLA-4; nivolumabe, pembrolizumabe e cemiplimabe, inibidores da PD-1; e cetuximabe, anti-EGFR (Tabela 2).^{8,18,35}

Imunoterápicos e tratamento do carcinoma espinocelular Ipilimumabe

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado, sendo o primeiro inibidor de CTLA-4 aprovado pela Food and Drug Administration (FDA). A medicação atua impedindo a regulação negativa da ativação dos linfócitos T, aumentando a atividade das células T auxiliares e diminuindo a ação imunossupressora de células Treg. Dessa maneira, este

anti-CTLA-4 potencializa a resposta linfocitária, diminuindo a tolerância dos antígenos relacionados ao tumor.^{18,26}

O ipilimumabe pode provocar efeitos adversos como dermatites autoimunes, colite, diarreia, além de reações cutâneas, como prurido, erupção morbiliforme, prurigo nodular, exantemas liquenoides e fotossensibilidade. Em geral, estes efeitos adversos apresentam-se após três a seis semanas do início da medicação, sendo dose-dependentes e reversíveis com o término do tratamento.³⁹

Nivolumabe

O nivolumabe consiste em um inibidor do receptor PD-1, que atua prevenindo a desativação dos linfócitos T, preservando a função da imunidade celular. O medicamento foi aprovado pela FDA em 2017 para tratamento de CECs recorrentes ou metastáticos de cabeça e pescoço, assim como para o melanoma avançado.^{21,26} No entanto, o papel do nivolumabe nos cânceres de pele não melanoma ainda não foi completamente elucidado.⁷

Chen et al. relataram um caso de remissão completa de um CEC invasivo e pouco diferenciado em pavilhão auricular por meio de um tratamento baseado em imunoterapia com a combinação de nivolumabe e cetuximabe - anticorpo contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). No caso relatado por Chen et al., uma cirurgia extensa com risco potencial de paralisia do nervo facial foi evitada por meio destes imunoterápicos e demonstrou resultados promissores.⁷

Em relação aos efeitos adversos, a fadiga leve representou o principal quadro reportado, no entanto desordens dermatológicas, como vitiligo, erupções cutâneas e prurido, hipofunção endócrina e fratura de quadril também têm sido relatadas na literatura.^{26,39}

Cemiplimabe

O cemiplimabe é um anticorpo monoclonal IgG4 humano, com elevada afinidade com o receptor PD-1, por meio do qual promove o bloqueio da ligação do PD-L1 – expresso em células tumorais – e, conseqüentemente, o estímulo da ação das células T efectoras. Este medicamento foi o primeiro tratamento sistêmico aprovado para tratamento de CECs metastáticos ou localmente avançados não candidatos a cirurgia ou radioterapia curativa.^{17,20,23,26,37}

Diversos estudos têm demonstrado a efetividade do uso de cemiplimabe no tratamento dos CECs, promovendo a redução nos diâmetros de lesões-alvo.^{17,23,37} Ahmed et al. demonstraram taxa de resposta de 50% do cemiplimabe em casos de CECs avançados – em estudo de fase 1 – e taxa de resposta de 47% em casos de doença metastática – em estudo de fase 2.²³

Quanto aos eventos adversos, os mais comuns são diarreia, fadiga, náuseas, constipação e erupção cutânea^{23,33}, sendo solucionados a partir da adequação das doses terapêuticas e/ou descontinuação do tratamento.²³ Apesar dos efeitos adversos, o cemiplimabe apresenta efeito durável clinicamente significativo com perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis.²⁰

Cetuximabe

O cetuximabe é uma imunoglobulina quimérica (IgG-1mAb) que se liga ao domínio 3 do domínio extracelular do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), levando à indução de respostas imunes inatas e adaptativas em tumores dependentes dessa via oncogênica.^{13,21} A resposta ao cetuximabe correlaciona-se à expressão de EGFR pelo tumor, sendo capaz de restaurar a resposta imune antitumoral, conduzir a citotoxicidade celular de células NK bem como a maturação e o crosstalk entre as células NK e dendríticas.^{13,21}

Inicialmente, o cetuximabe foi aprovado para o tratamento do câncer colorretal, no entanto, atualmente, já obteve aprovação para CECs de cabeça e pescoço avançados e/ou refratários à platina, podendo ser adotado como terapia adjuvante à cirurgia e à radioterapia.⁴ O cetuximabe tem sido descrito como o anti-EGFR mais eficaz no tratamento do CEC, com resultados promissores quando associado a outras alternativas terapêuticas.^{4,13}

Em 2014, um estudo acerca do tratamento de CECs irrecorríveis comparando o uso de cetuximabe em monoterapia com as associações da droga com carboplatina ou radioterapia demonstrou taxas de controle de 50% em monoterapia, de 87,5% para cetuximabe + carboplatina, e de 100% para cetuximabe + radioterapia.⁴ Outro estudo de ensaio clínico fase 2 acerca do uso de cetuximabe em monoterapia em CECs irrecorríveis observou estabilização da doença em 58% dos casos.²¹ Contudo, a medicação ainda apresenta taxas de cura pouco promissoras: 3% de remissão completa e 8% de resposta parcial nos casos de CECs avançados.²¹

CONCLUSÕES

O tratamento das neoplasias cutâneas encontra-se em fase de grandes avanços, possibilitando que pacientes acometidos com tumores de difícil acesso cirúrgico e difícil reconstrução anatômica sejam beneficiados atualmente. O uso de muitas dessas terapias ainda se encontra em fase de investigação, de ensaio clínico ou de aprovação, mas a literatura já apresenta evidências que respaldam a consideração da grande importância e do benefício destas novas estratégias terapêuticas.

Deve-se ressaltar a importância da compreensão da fisiopatogenia dos CECs, de maneira a propiciar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que, em breve, possam beneficiar um maior número de pacientes. ●

REFERÊNCIAS

1. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous squamous cell carcinoma. Clin Lab Med [Internet]. 2017;37(3):503-25.
2. Hall ET, Fernandez-Lopez E, Silk AW, Dummer R, Bhatia S. Immunologic characteristics of nonmelanoma skin cancers: implications for immunotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020;40:1-10.
3. Ministério da Saúde. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro; 2019. Available at: <https://ejournal.poltektegal.ac.id/index.php/siklus/article/view/298%0Ahttps://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf%0Ahttps://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2015.10.005%0Ahttps://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/58%0Ahttps://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&P>
4. Lima PO, Joseph S, Panizza B, Simpson F. Epidermal growth factor receptor's function in cutaneous squamous cell carcinoma and its role as a therapeutic target in the age of immunotherapies. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(1):9.
5. Ascierto PA, Garbe C. Updates and new perspectives in nonmelanoma skin cancer therapy: highlights from "Immunotherapy Bridge". Immunotherapy. 2020;12(3):167-74.
6. Misiakos EP, Damaskou V, Koumariou A, Gouloumi AR, Patapis P, Zavras N, et al. A giant squamous cell carcinoma of the skin of the thoracic wall: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2017;11:136.

7. Chen A, Ali N, Boasberg P, Ho A. Clinical remission of cutaneous squamous cell carcinoma of the auricle with cetuximab and nivolumab. *J Clin Med*. 2018;7(1):10.
8. Habib LA, Wolkow N, Freitag SK, Yoon MK. Advances in immunotherapy and periocular malignancy. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):327-33.
9. Guminski A, Stein B. Immunotherapy and other systemic therapies for cutaneous SCC. *Oral Oncol*. 2019;99:104459. Epub 2019 Nov 9.
10. Taefehshokr N, Baradaran B, Baghbanzadeh A, Taefehshokr S. Promising approaches in cancer immunotherapy. *Immunobiology*. 2020;225(2):151875.
11. Cunha PLP. Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Belo Horizonte: Grupo Anima Educação; 2014. 63 p.
12. Souza MT, Dias M, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010;8(1):102-6.
13. Choi FD, Kraus CN, Elsensohn AN, Carley SK, Lehmer LM, Nguyen RT, et al. Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):440-59.
14. Salzmann M, Leiter U, Loquai C, Zimmer L, Ugurel S, Gutzmer R, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *Eur J Cancer*. 2020;138:125-32.
15. Hanna GJ, Ruiz ES, LeBoeuf NR, Thakuria M, Schmults CD, Decaprio JA, et al. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer*. 2020;123(10):1535-42.
16. Pezeshki S, Hemmati S, Rezaei N. Novel treatments using PD1 inhibitors for advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(10):819-22.
17. Rischin D, Migden MR, Lim AM, Schmults CD, Khushalani NI, Hughes BGM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000775.
18. Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, Akaiki T, Nghiem P, et al. Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1239-53.
19. Desilets A, Soulières D. Safety evaluation of pembrolizumab for treating recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(8):927-34.
20. Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs*. 2020;80(8):813-9.
21. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, Even C, Blumenschein G, Harrington KJ, et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use. *Clin Cancer Res*. 2019;25(17):5221-30.
22. Liebl MC, Hofmann TG. Identification of responders to immune checkpoint therapy: which biomarkers have the highest value? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(Suppl 8):52-6.
23. Ahmed SR, Petersen E, Patel R, Migden MR. Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(10):947-51.
24. van Baar MLM, Guminski AD, Ferguson PM, Martin LK. Pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma: report of a case of inoperable squamous cell carcinoma with complete response to pembrolizumab complicated by granulomatous inflammation. *JAAD Case Reports*. 2019;5(6):491-4.
25. Kacew AJ, Harris EJ, Lorch JH, Haddad RI, Chau NG, Rabinowits G, et al. Chromosome 3q arm gain linked to immunotherapy response in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2019;113:1-9.
26. Ogata D, Tsuchida T. Systemic immunotherapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(4):30.
27. Paulson KG, Lahman MC, Chapuis AG, Brownell I. Immunotherapy for skin cancer. *Int Immunol*. 2019;31(7):465-75.
28. Liu Y, Fitzgerald B, Perry E, Pathak A, Chao HH. Prolonged response to pembrolizumab in spindle cell squamous cell carcinoma metastatic to the central nervous system. *J Investig Med High Impact Case Reports*. 2019;7:1-5.
29. Di Nardo L, Pellegrini C, Di Stefani A, Del Regno L, Sollena P, Piccirillo A, et al. Molecular genetics of cutaneous squamous cell carcinoma: perspective for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):932-41.
30. Barber BR. Immune status and immunotherapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma -What are our next steps? *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2019;145(4):361.
31. Bottomley MJ, Thomson J, Harwood C, Leigh I. The role of the immune system in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):2009.
32. Amoils M, Kim J, Lee C, Sunwoo JB, Colevas AD, Aasi SZ, et al. PD-L1 Expression and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Risk and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2018;160(1):93-9.
33. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:341-51.
34. Degache E, Crochet J, Simon N, Tardieu M, Trabelsi S, Moncourier M, et al. Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):e257-8.
35. Yanagi T, Kitamura S, Hata H. Novel therapeutic targets in cutaneous squamous cell carcinoma. *Front Oncol*. 2018;8:79.
36. Ilyas M, Costello CM, Sharma A. Exploring the relationship between natural killer cells and cutaneous squamous cell carcinoma development. *JAAD Case Reports*. 2017;3(4):364-6.
37. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunother Cancer*. 2016;4(1):1-5.
38. Chang ALS, Kim J, Luciano R, Sullivan-Chang L, Colevas AD. A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):106-8.
39. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):203-18.
40. Yanofsky VR, Mitsui H, Felsen D, Carucci JA. Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:624123.
41. Fujita H, Suárez-Farías M, Mitsui H, Gonzalez J, Bluth MJ, Zhang S, et al. Langerhans cells from human cutaneous squamous cell carcinoma induce strong type 1 immunity. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1645-55.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Magda Blessmann Weber  ORCID 0000-0001-5885-5851

Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Participação intelectual em conduta propeidêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito.

Iago Gonçalves Ferreira  ORCID 0000-0002-4695-1982

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.

Laura Oliveira Ferreira  ORCID 0000-0003-2767-7479

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.

Anna Bittarello Silva  ORCID 0000-0003-4277-1439

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.

Selma Schuartz Cernea  ORCID 0000-0002-0710-5935

Aprovação da versão final do manuscrito; Concepção e planejamento do estudo; Participação efetiva na orientação da pesquisa; Revisão crítica do manuscrito.

Eficácia da criolipólise para redução de gordura subcutânea: uma revisão sistemática e metanálise

Effectiveness of cryolipolysis for subcutaneous fat reduction: a systematic review and meta-analysis

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130005>

RESUMO

Introdução: a criolipólise produz um resfriamento seletivo e controlado e baseia-se no conceito de que tecidos ricos em lipídios são mais suscetíveis a lesões por frio, reduzindo gordura subcutânea.

Objetivo: revisar a literatura para avaliar a eficácia da criolipólise na redução de gordura subcutânea.

Métodos: revisão sistemática com metanálise de estudos publicados nas bases de dados EBSCOhost, LILACS e PUBMED.

Resultados: apenas um estudo não apresentou redução significativa na gordura subcutânea quando comparado o grupo de intervenção ao grupo controle. Houve diferença entre os estudos em relação aos parâmetros.

Conclusão: a criolipólise é uma ferramenta eficaz para redução de gordura localizada.

Palavras-chave: Apoptose. Congelamento. Gordura Subcutânea

ABSTRACT

Introduction: Cryolipolysis produces selective, controlled cooling, and it's based on the concept that lipid-rich tissue is more susceptible to cold injury, reducing subcutaneous fat.

Objective: To review the literature to assess the effectiveness of cryolipolysis in reducing subcutaneous fat.

Methods: Systematic review with meta-analysis of studies published in the EBSCOhost, LILACS, and PUBMED databases.

Results: Only one study did not present significant reduction in subcutaneous fat compared to the control group. There was a difference among the parameters in the studies.

Conclusion: Cryolipolysis is an effective tool for localized fat reduction.

Keywords: Apoptosis. Freezing. Subcutaneous Fat

Artigo de revisão

Autores:

Guilherme Aron Teixeira Silva¹
Daysiane Rocha Souza¹
Karina Emburana Costa Parreiras¹
Janaíne Cunha Polese¹
Fernanda Souza da Silva¹

¹ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Medicina, Belo Horizonte (MG), Brasil.

Correspondência

Fernanda Souza da Silva
E-mail: fernanda.silva@cienciasmedicasmg.edu.br

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 05/08/2020

Decisão final: 07/02/2021

Como citar este artigo: Silva GAT, Souza DR, Parreiras KEC, Polese JC, Silva FS. Eficácia da criolipólise para redução de gordura subcutânea: uma revisão sistemática e metanálise. *Surg Cosmet Dermatol.* 2021;13:e20210004.



INTRODUÇÃO

A procura crescente por métodos de redução de gordura é impulsionada pelo fato de que mais de 56,3% dos adultos brasileiros estão agora com excesso de peso ou são obesos,¹ além do desejo de perder gordura rapidamente sem ter que se submeter à cirurgia.² Desta forma, a criolipólise surge como uma das modalidades mais recentes desenvolvida para a redução não invasiva de gordura localizada.³

O primeiro dispositivo criolipolítico (sistema *CoolSculpting*, *Zeltiq Aesthetics*, Pleasanton, CA, EUA) recebeu autorização da *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para diminuir a gordura do flanco (K080521), em 2010; para reduzir a gordura abdominal (K120023), em 2012; e para reduzir a gordura interna da coxa (K133212), em abril de 2014.⁴ Segundo Suh *et al.*,⁵ a utilização da criolipólise também foi liberada para região interna da coxa, gordura submentoniana, braços, costas e parte inferior das nádegas.

Essa técnica produz um resfriamento seletivo e controlado e baseia-se no conceito de que tecidos ricos em lipídios são mais suscetíveis a lesões por frio do que o tecido rico em água ao redor.⁶ Os adipócitos sofrem apoptose mais facilmente por serem células sensíveis ao resfriamento quando comparados a derme, epiderme, músculos, vasos e nervos. Estas células mortas provocam um processo inflamatório e são metabolicamente eliminadas como parte de uma digestão normal.⁷ De acordo com Avram e Harry,⁸ imediatamente após o tratamento, as alterações não são perceptíveis. Portanto, adipócitos e membrana celular não são afetados, porém, após três dias de intervenção, há evidências de que ocorre um processo inflamatório somente dos adipócitos e, entre 14 e 30 dias, a fagocitose dos lipídios é aparente, resultando na diminuição do volume tecidual em 60 dias.

Segundo a literatura, é um procedimento seguro, em que há relato de satisfação dos pacientes, especialmente quando comparado a outros procedimentos para redução de gordura localizada.⁹ Entretanto, com todos os seus benefícios, ainda é escassa uma literatura substancial que demonstre a eficácia deste instrumento. Diante disso, o objetivo geral deste estudo é rever sistematicamente a literatura disponível para avaliar a eficácia da criolipólise na redução de gordura subcutânea. Os objetivos específicos do presente estudo são: determinar os valores de temperatura comumente utilizados para redução da gordura subcutânea; determinar o tempo de aplicação comumente utilizado para redução da gordura subcutânea; investigar na literatura se a temperatura determinada no equipamento de criolipólise influencia na redução da gordura subcutânea; investigar na literatura se o tempo de aplicação da criolipólise influencia na redução da gordura subcutânea.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, que foi conduzido conforme a metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis*).¹⁰ Para a elaboração da questão norteadora do presente estudo foi empregada

a estratégia PICOS: (P) indivíduos com gordura subcutânea, (I) criolipólise, (C) grupo controle ou grupo placebo, ou seja, que não receberam a intervenção de resfriamento, (O) redução da gordura subcutânea e (S) ensaios clínicos aleatorizados.

A busca bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: EBSCOhost, LILACS e PUBMED. A busca foi feita utilizando-se os seguintes termos: (tw:(cryolipolysis)) OR (tw:(lipocryolysis)) OR (tw:(fat freezing)) OR (tw:(coolsculpting)) OR (tw:(adipocytolysis)) OR (mh:(cryotherapy)) AND (mh:(adiposity)) OR (mh:(subcutaneous fat)) OR (tw:(fat reduction)) OR (tw:(fat)) OR (tw:(localized fat)) OR (mh:(body contouring)) OR (tw:(nonsurgical reduction of fat)) OR (tw:(noninvasive fat removal)) OR (tw:(noninvasive body contouring)). Além da pesquisa eletrônica, foi feita uma pesquisa manual nas referências bibliográficas dos estudos previamente selecionados.

Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados, publicados no período entre 2010 e 2019, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, que possuíam texto completo; os artigos selecionados foram aqueles realizados em humanos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 59 anos e que utilizaram a criolipólise para redução de gordura localizada de coxa, flanco, abdome, braço ou região submentoniana.

Foram excluídos artigos de revisão, estudos com animais, aqueles que utilizassem outro tratamento em conjunto com a criolipólise com objetivo de redução de gordura localizada, sem massagem local; também foram excluídos aqueles cujo objetivo da intervenção não fosse a diminuição da gordura localizada e que realizasse tratamento com aplicação de resfriamento três vezes ou mais na mesma área tratada.

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores que revisaram de forma independente e cegada os títulos e resumos dos potenciais artigos. Os títulos e resumos selecionados foram submetidos à revisão completa. Um terceiro pesquisador foi consultado ao haver divergências na inclusão e exclusão de artigos. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da escala PEDro, desenvolvida pela *Physiotherapy Evidence Database* para ser empregada em estudos experimentais. Segundo Morton,¹¹ a escala PEDro é uma medida válida para avaliar a qualidade metodológica de ensaios clínicos. A escala possui uma pontuação total de até 10 pontos, incluindo critérios de avaliação de validade interna e apresentação da análise estatística empregada. Para cada critério definido na escala, um ponto (1) é atribuído à presença de indicadores da qualidade da evidência apresentada, e zero ponto (0) é atribuído à ausência desses indicadores. A escala PEDro foi aplicada de forma independente e cegada por dois pesquisadores.

A análise estatística foi feita por meio do programa *Review Manager* (RevMan) desenvolvido com a colaboração da Cochrane. As características das amostras entre os estudos eram distintas, resultando em uma maior heterogeneidade. No caso de heterogeneidade estatística significativa ($I^2 > 50\%$), um efeito de estudos aleatórios foi utilizado para a metanálise.

RESULTADOS

As pesquisas realizadas nas bases de dados somadas a 30 estudos identificados por meio da pesquisa manual resultaram em um total de 1.147 artigos. Após a eliminação de artigos duplicados, restaram 972 artigos, dos quais 862 foram excluídos pelo título e 51 pelo resumo. Dentre os 59 artigos avaliados para elegibilidade, 55 foram excluídos, pois: 22 eram estudos de coorte, revisão sistemática ou de literatura, relato de caso ou piloto; 17 possuíam idades dos participantes incompatíveis com os critérios de inclusão (acima de 59 anos); cinco estudos eram quase-experimentais; três estudos utilizaram múltiplos tratamentos em conjunto com a criolipólise; dois artigos aplicavam a criolipólise em região de mama e costas; um artigo não tinha como desfecho principal a criolipólise; e cinco artigos não foram encontrados para download ou não foram disponibilizados. Dessa forma, quatro artigos foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1). Na base PubMed, foi encontrada a maior porcentagem de artigos (79,08%), seguida pelas bases EBSCOhost (11,68%) e LILACS (6,62%).

Os quatro estudos incluídos na presente revisão^{5,12,13,14} envolveram o total de 117 participantes, variando entre 11 e 60 em cada estudo. A amostra foi composta predominantemente pelo sexo feminino (81,20%), e a idade variou entre 25 e 49 anos. Todos os estudos avaliaram o efeito da criolipólise para redução de gordura localizada. Os instrumentos de medida utilizados foram: ultrassom,⁵ fotografia,^{5,13} escala visual analógica,¹⁴ questionário de satisfação,¹³ índice de massa corporal (IMC),¹² antropometria,^{5,14} paquimetria,^{12,13} perimetria^{5,14} e peso^{12,13}. As regiões tratadas foram abdome^{5,12,14} e flanco¹³.

Todos os estudos analisados apresentaram redução significativa na gordura subcutânea e/ou redução da circunferência da gordura localizada, como pode ser observado na tabela 1, com exceção do estudo de Falster *et al.*¹⁴ Entretanto, em relação aos parâmetros de aplicação da criolipólise, houve diferença entre os estudos.

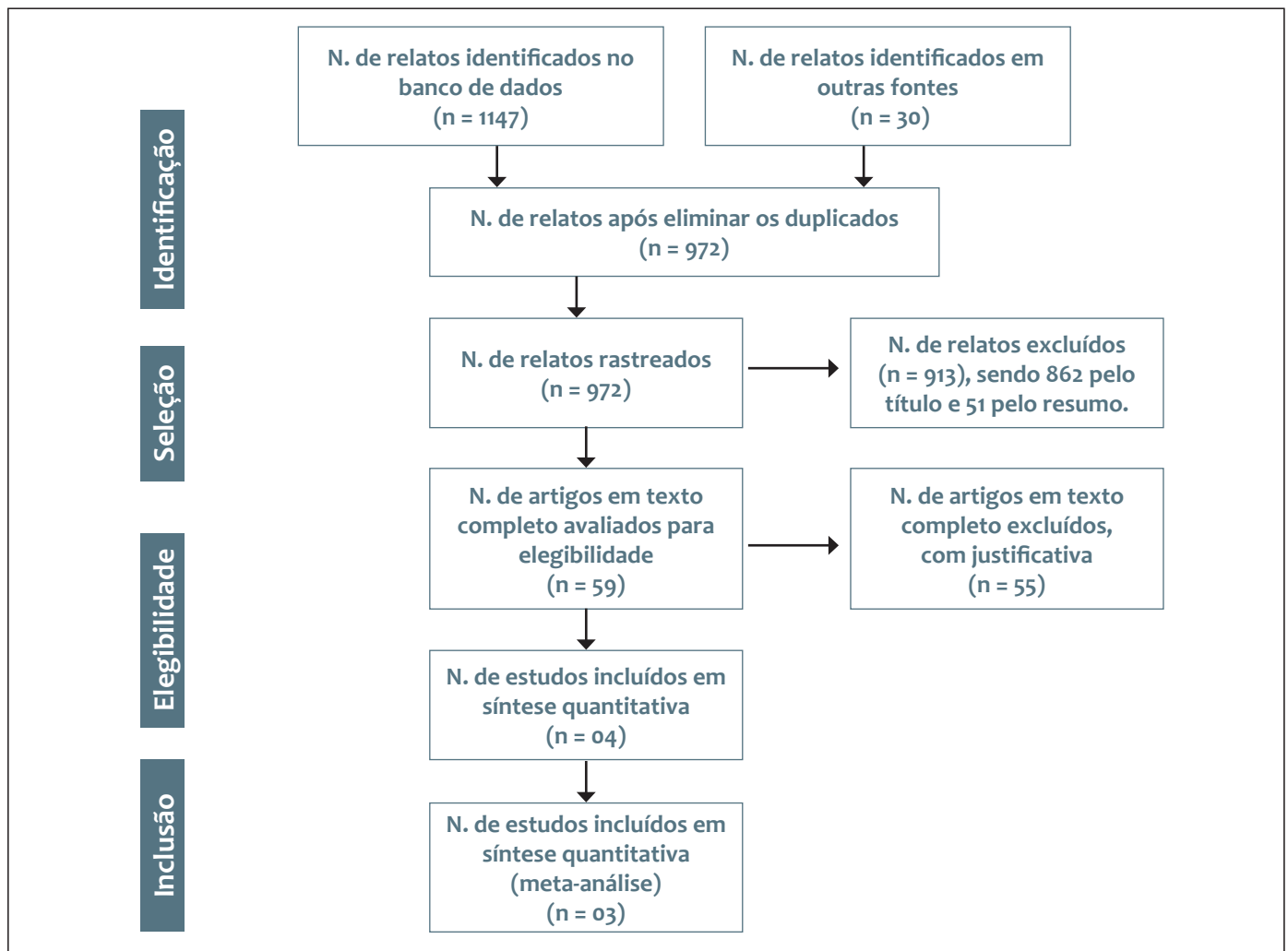


FIGURA 1: Fluxograma de inclusão dos estudos

TABELA 1: Caracterização dos estudos.

Autor(es)/ano	Tipo de estudo	Amostra	Grupo intervenção e grupo controle	Forma de avaliação	Período de follow up	Resultados
Garibyan <i>et al.</i> , 2014	ECA	n = 11 (6M e 5H)	60 minutos, CIF 41,6. GI: flanco aleatorizado e GC: flanco contralateral.	Paquimetria, peso, fotografia, sistema tridimensional e pesquisa de satisfação.	2 meses	Redução significativa no volume e paquimetria. Melhora da satisfação dos pacientes.
Eldesoky <i>et al.</i> , 2015	ECA	n = 60 (44M e 16H)	30 minutos, CIF 42. GI: A (US + dieta), B (crio + dieta) e GC: C (somente dieta).	Paquimetria, peso, altura, IMC.	2 meses	Redução de peso, perimetria e paquimetria em ambos os grupos intervenção quando comparados ao grupo controle.
Suh <i>et al.</i> , 2018	ECA	n = 12 (11M e 1H)	70 minutos, -11°C. GI: lado esquerdo do abdome e GC: lado direito.	Antropometria, fotografia, perimetria, paquimetria, ultrassom de alta resolução.	2 meses	Redução significativa ao comparar os lados com o ultrassom. Houve redução de perimetria e dobra cutânea. Dos 12, nove pacientes reduziram o peso.
Falster <i>et al.</i> , 2019	ECA	n = 34 (34M)	50 minutos, -10°C. GI: aleatorização para o grupo crio-lipólise (n=17) e GC: grupo controle com 17 indivíduos.	Antropometria, ultrassom de alta resolução, paquimetria, perimetria e EVN.	3 meses	Nenhuma diferença significativa entre os grupos na camada de gordura subcutânea.

Legenda: ECA = Ensaio Clínico Aleatorizado, M = Mulheres, H = Homens, US = Ultrassom Terapêutico, IMC = Índice de Massa Corporal, CIF = Fator de Intensidade de Resfriamento, GI = Grupo Intervenção, GC = Grupo Controle e EVN = Escala Visual Numérica.

Ao analisar a temperatura de resfriamento adotada pelos estudos incluídos na presente revisão, observou-se que a mesma variou em poucos graus bem como a forma de ajuste da temperatura nos equipamentos. A temperatura foi ajustada em graus Celsius, em dois estudos, e em CIF, em outros dois, com variação de 1 grau Celsius e 0,4 CIF, respectivamente.

A média da qualidade metodológica avaliada pela escala PEDro foi de 6,75, sendo que nenhum artigo pontuou nota menor que cinco ou maior que nove. Os critérios com maior déficit entre os artigos analisados foram os relacionados ao cegamento do sujeito, da amostra e do avaliador (Tabela 2).

TABELA 2: Escala Pedro.

Estudos	Randomização adequada	Distribuição às escondidas	Grupos homogêneos	Sujeito cegado	Terapeuta cegado	
Eldesoky <i>et al.</i> , 2015	S	S	S	N	N	
Garibyan <i>et al.</i> , 2014	S	S	S	N	N	
Suh <i>et al.</i> , 2018	S	N	S	N	N	
Falster <i>et al.</i> , 2019	S	S	S	N	S	
Estudos	Avaliador cegado	Retorno dos pacientes em 85% dos casos	Análise com intenção para tratar	Comparação entre grupos	Média e desvio-padrão	Nota
Eldesoky <i>et al.</i> , 2015	N	S	N	S	S	6
Garibyan <i>et al.</i> , 2014	S	S	N	S	S	7
Suh <i>et al.</i> , 2018	N	S	S	S	N	5
Falster <i>et al.</i> , 2019	S	S	S	S	S	9

Além disso, foi realizada uma metanálise comparando três estudos desta revisão^{12,13,14}. Estes foram os únicos, dos quatro autores, que utilizaram uma forma de avaliação equivalente (paquimetria) para medir a dobra cutânea do abdome e dos flancos. Foram incluídos 96 participantes na metanálise, 48 no grupo experimental e 48 no grupo controle. Observou-se uma redução de gordura corporal estatisticamente significativa de 2,27mm (IC 95% -5,40 a -0,04; Tau²=3,16; Chi² =4,52; I² =56%) no grupo intervenção em relação ao controle, conforme demonstrado na figura 2.

Os valores de temperatura e tempo encontrados nos artigos não são padronizados, eles variam. São comumente observados temperaturas entre -5 a -15°C e tempo entre 30 e 60 minutos como relatado na revisão de Borges e Scorza.¹⁵ Ainda sobre Borges e Scorza,¹⁵ eles relatam que a temperatura ajustada no equipamento não é a mesma observada no tecido adiposo, principalmente a níveis profundos, no entanto esse efeito não é prejudicial à intervenção; eles também afirmam que, apesar de variar, na prática clínica, o tempo mais utilizado é o de 60 minutos.

Ao investigar a literatura, não foi possível encontrar muitos artigos que relacionam a influência do tempo e da temperatura na redução da gordura subcutânea, no entanto, no estudo de Maia¹⁶, 53 indivíduos receberam uma aplicação de criolipólise na região abdominal inferior e, diferentemente da temperatura convencional aplicada no estudo de Maia¹⁶, dois grupos (no total de quatro

grupos) receberam o tratamento por 70 minutos; neste estudo, o protocolo que apresentou resultados mais significativos foi a combinação entre tempo de 70 minutos e temperaturas variáveis (-5 e -8°C), o que corrobora a afirmação de Grivicich *et al.*¹⁷ que enuncia que quando ocorre diminuição da temperatura corporal há maior gasto das reservas energéticas (lipídios) devido ao aumento da taxa metabólica. Essa teoria indica que, quanto mais baixa a temperatura, melhor a redução da gordura localizada devido à transformação de líquido (temperatura corporal) para sólido (pós-resfriamento) do tecido adiposo (Limonta *et al.*).¹⁸

DISCUSSÃO

De acordo com o estudo de Adjadj *et al.*¹⁹, a criolipólise tornou-se padrão-ouro para a redução de gordura subcutânea em áreas como abdome, joelhos, flancos, parte interna das coxas, costas e braços, sendo uma boa alternativa para a redução de tecido subcutâneo em pacientes com gordura moderada. Isso corrobora o resultado encontrado na metanálise, em que pôde ser observada a significância dos estudos para a aplicação da criolipólise com o objetivo de diminuição da prega subcutânea. Entretanto, essa redução foi em média de -2,72 (IC95% -5,40 a -0,04mm), o que produz inquietações em relação à aplicabilidade desse método para o ambiente clínico, visto que não é essencialmente visível essa redução de gordura subcutânea para o paciente na clínica.

Estudo ou subgrupo	Criolipólise			Controle			Peso	Diferença média VI, Aleatório, IC 95%	Ano
	Média	DP	Total	Média	DP	Total			
Garibyan 2014	38,6	4,6	11	44,6	5,1	11	25,1%	-6,00 (-10,06, -1,94)	2014
Eldesoky 2015	25,14	2,79	20	27,69	2,73	20	47,7%	-2,55 (-4,26, -0,84)	2015
Falster 2019	35,5	5,1	17	6,1	6,1	17	27,2%	0,00 (-3,78, 3,78)	2019
Total (IC 95%)			48			48	100,0%	-2,72 (-5,40, -0,04)	

Heterogeneidade: Tau² = 3,16; Chi² = 4,52; df = 2 (p = 0,10), I² = 56%

Teste para efeito geral: Z = 1,99 (p = 0,05)

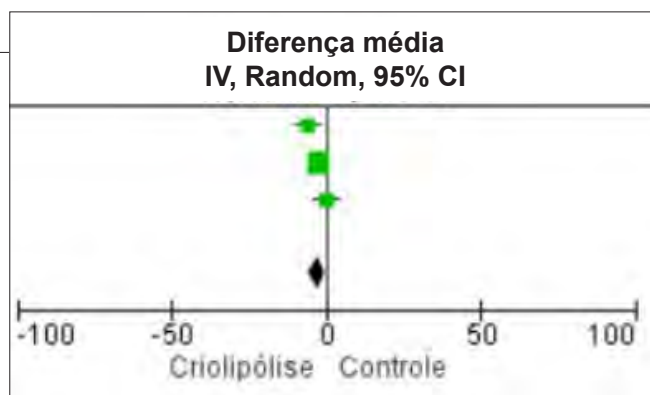


FIGURA 2: Meta-análise da prega abdominal

Apesar de não haver conformidade sobre tempo de aplicação e temperatura na maioria dos estudos, a criolipólise mostrou-se eficaz para a redução de gordura localizada. A temperatura variou entre Celsius (-10° C e -11° C) e CIF (41,6 e 42); o tempo de aplicação variou entre 30 e 70 minutos.

Três estudos incluídos nesta revisão sistemática indicaram resultados significativos em relação à redução da gordura subcutânea. O estudo de Garibyan *et al.*¹³ observou que, após dois meses de tratamento, a média de volume reduzido foi de 39,5cm³ quando comparado com o lado controle (p<0,01); já a redução da espessura da gordura foi de 14,9% do lado tratado e 0,7% no lado controle (p<0,01). O estudo de Eldesoky *et al.*¹² também apontou resultados significativos no grupo em que a criolipólise e dieta (grupo B) foram utilizadas. Houve uma redução de índice de massa corporal de 5,83% (p<0,01), da circunferência da cintura de 6,47% (p<0,0001) e da dobra suprailíaca de 17,41% (p<0,01). Por fim, o estudo de Suh *et al.*⁵ apresentou resultados significativos ao observar, por meio do ultrassom, uma redução de 6,04mm (desvio-padrão de 4,57mm) no abdome tratado (p=0,03). Todavia, um estudo¹⁴ não apresentou resultados significativos ao comparar o grupo controle com o grupo experimental em todos os métodos de avaliação, o que pode ser explicado pelo fato de a média de idade e a média de peso dos participantes do estudo serem inferiores aos outros estudos incluídos na pesquisa.

Os estudos de Garibyan *et al.*¹³ e Suh *et al.*⁵ utilizaram um sistema desenvolvido pela Zeltiq Aesthetic Inc (Pleasanton, CA), que elaborou um mecanismo exclusivo de temperatura, nomeado de Fator de Intensidade de Resfriamento, CIF (*Cooling Intensity Factor*), que representa a taxa de influxo de calor para dentro ou para fora do tecido oposto ao dispositivo de arrefecimento.¹² Ambos os estudos obtiveram resultados significativos em relação à redução da gordura subcutânea. Nos demais estudos incluídos,

a temperatura foi medida em graus Celsius. Os equipamentos disponíveis atualmente no mercado apresentam faixa de variação da temperatura de -5°C a -15°C.¹⁵

Já no estudo de Eldesoky *et al.*¹², as baixas temperaturas (CIF 42) demonstraram resultado significativo na técnica de criolipólise em relação à redução da espessura de gordura, sendo apresentada maior lesão apoptótica nos adipócitos. Entretanto, o estudo de Falster *et al.*,¹⁴ que utilizou a temperatura de -10°C, não obteve resultados significativos de melhora em nenhum dos instrumentos avaliados.

Em relação ao tempo de aplicação, foi utilizado no estudo de Garibyan *et al.*¹³ o tempo de 60 minutos, observando-se redução do volume do flanco e das medidas do paquímetro (p<0,01). No estudo de Eldesoky *et al.*¹², o grupo de criolipólise utilizou a terapia por 30 minutos e também obteve resultados satisfatórios, como a redução significativa de peso, dobras cutâneas e circunferência (p<0,01). O estudo de Suh *et al.*⁵ utilizou o tempo de 35 minutos, que foi repetido duas vezes, totalizando 70 minutos de aplicação da criolipólise, obtendo resultado significativo de redução da gordura subcutânea (p=0,03). Por fim,

o estudo de Falster *et al.*¹⁴ aplicou a criolipólise por 55 minutos, de acordo com o protocolo de Derrick *et al.*,²⁰ não obtendo resultados significativos ($p > 0,05$), o que pode ser explicado pela diferença apresentada na idade e no peso dos participantes em relação aos outros estudos.

A literatura demonstra que os protocolos utilizados para a aplicação da criolipólise variam de 30 a 60 minutos^{13,15,21,22} e estes apresentam bom resultado estatístico e clínico. Apenas um estudo não se adequou a este padrão, que foi o de Suh *et al.*⁵, que utilizou a criolipólise por 70 minutos, e foi retirado a partir do estudo de Kilmer *et al.*²³ Além disso, o estudo de Falster *et al.*,¹⁴ mesmo utilizando o tempo de aplicação dentro dos padrões da literatura, não obteve resultado significativo, sendo então dificultada a análise da relação direta entre o tempo de aplicação e melhores resultados.

Os efeitos colaterais da criolipólise demonstrados nas pesquisas foram: eritema após a sessão;^{13,19} hiperpigmentação da pele;¹⁹ bolhas na região tratada¹²; edema¹³; e dor¹³. Entre os efeitos colaterais também observou-se que 100% dos participantes tiveram redução da sensibilidade por 10 minutos após a aplicação, 73% após três semanas e 18% no segundo mês pós-tratamento¹³. Esses efeitos são relatados em diversos estudos após o uso da criolipólise, porém vários pesquisadores relatam que estes ocorrem em curto prazo de tempo e não trazem repercussões importantes.^{24,25}

Os achados dessa pesquisa mostram a necessidade de mais estudos nessa área com boa qualidade metodológica e que padronizem seus instrumentos de avaliação para realização de novas metanálises para que haja segurança na aplicação da criolipólise como método de redução de gordura subcutânea. Porém, o estudo apresentou como limitações a não realização da pesquisa em todas as bases de dados científicas e somente a inclusão de artigos publicados no período entre 2010 e 2019, nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola, que possuíam texto completo.

CONCLUSÃO


A forma de avaliação das áreas submetidas à criolipólise não apresentou uma conformidade: os artigos utilizam parâmetros que se repetem em diferentes autores e também parâmetros que foram citados em um único artigo. Porém, como demonstrado na metanálise, conclui-se que a criolipólise é uma ferramenta eficaz na redução de gordura subcutânea. No entanto, outros estudos de melhor qualidade metodológica, que investiguem a temperatura e o tempo de aplicação para redução de gordura subcutânea e apresentem uma padronização dos métodos de avaliação, devem ser propostos, dada a escassez na literatura. ●

REFERÊNCIAS

1. Sa NNB, Moura EC. Excesso de peso: determinantes sociodemográficos e comportamentais em adultos, Brasil, 2008. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(7):1380-92.
2. Mulholland RS, Paul MD, Chalfoun C. Noninvasive body contouring with radiofrequency, ultrasound, cryolipolysis, and low-level laser therapy. *Clin Plast Surg*. 2011;38(3):503-20.
3. Ingargiola MJ, Motakef S, Chung MT, Vasconez HC, Sasaki GH. Cryolipolysis for fat reduction and body contouring: safety and efficacy of current treatment paradigms. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(6):1581-90.
4. Lee SJ, Jang HW, Kim MH, Suh DH, Ryu HJ. Non-invasive cryolipolysis to reduce subcutaneous fat in the arms. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(3):126-9.
5. Suh DH, Park JH, Kim BY, Lee SJ, Moon JH, Ryu HJ. Double stacking cryolipolysis treatment of the abdominal fat with use of a novel contoured applicator. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(4):238-42.
6. Savacini MB, Bueno DT, Molina ACS, Lopes ACA, Silva CN, Moreira RG, et al. Effectiveness and safety of contrast cryolipolysis for subcutaneous-fat reduction. *Dermatol Res Pract*. 2018;(2):1-9.
7. Ferraro GA, Francesco F, Cataldo C, Rossano F, Nicoletti G, D'Andrea F. Synergistic effects of cryolipolysis and shock waves for noninvasive body contouring. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(3):666-79.
8. Avram MM, Harry RS. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. *Lasers Surg Med*. 2009;41(10):703-8.
9. Dierickx CC, Mazer JM, Sand M, Koenig S, Arigon V. Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis. *Dermatol Surg*. 2013;39(8):1209-16.
10. Galvão TF, Pansani TSA. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. 2015;24(2):335-342.
11. De Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother*. 2009;55(2):129-33.
12. Eldesoky MTM, Abutaleb EEM, Mousa GSM. Ultrasound cavitation versus cryolipolysis for non-invasive body contouring. *Australas J Dermatol*. 2016;57(4):288-93.
13. Garibyan L, Sipprell WH, Jalian RH, Sakamoto FH, Avram M, Anderson RR. Three-dimensional volumetric quantification of fat loss following cryolipolysis. *Lasers Surg Med*. 2014;46(2):75-80.
14. Falster M, Schardong J, Santos DP, Machado BC, Peres A, Rosa PV, et al. Efeitos da criolipólise na espessura da gordura abdominal inferior de mulheres saudáveis e satisfação do paciente: um estudo controlado randomizado. *Rev Bras Fisio*. 2019.
15. Borges FS, Scorza FA. Fundamentos da criolipólise. *Fisio Ser*.

- 2014;9(4):219-24.
16. Maia VRC. Desenvolvimento de um protocolo biomédico para a redução da adiposidade abdominal feminina utilizando a criolipólise. Curitiba. Dissertação [Programa de Pós- Graduação em Engenharia Biomédica] - Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2018. Available from: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/3402>.
 17. Grivicich I, Regner A, Rocha AB. Morte celular por apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007;53(3):335-43.
 18. Limonta AN, Ribeiro V da S, Gomes JPC, Moraes CAP. Criolipólise: a importância da membrana anticongelante na prevenção de queimaduras. *InterfacEHS*. 2017;12(1):128-43.
 19. Adjadj L, SidAhmed-Mezi M, Mondoloni M, Meningaud JP, Hersant B. Assessment of the efficacy of cryolipolysis on saddlebags: a prospective study of 53 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(1):50-7.
 20. Derrick CD, Shridharani SM, Broyles JM. The safety and efficacy of cryolipolysis: a systematic review of available literature. *Aesthetic Surg J*. 2015;35(7):830-6.
 21. Manstein D, Laubach H, Watanabe K, Farinelli W, Zurakowski D, Anderson RR. Selective cryolysis: a novel method of noninvasive fat removal. *Lasers Surg Med*. 2008 ;40(9):595-604.
 22. Coleman SR, Sachdeva K, Egbert BM, Preciado J, Allison J. Clinical efficacy of noninvasive cryolipolysis and its effects on peripheral nerves. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2009;33(4):482-8.
 23. Kilmer SL. Prototype coolcup cryolipolysis applicator with over 40% reduced treatment time demonstrates equivalent safety and efficacy with greater patient preference. *Lasers Surg Med*. 2017;49(1):63-8.
 24. Klein KB, Zelicson B, Riopelle JG, Okamoto E, Bachelor EP, Harry RS, Preciado JA. Non-invasive cryolipolysis for subcutaneous fat reduction does not affect serum lipid levels or liver function tests. *Lasers Surg Med*. 2009;41(10):785-90.
 25. Stevens WG, Pietrzak LK, Spring MA. Broad overview of a clinical and commercial experience with cool sculpting. *Aesthet Surg J*. 2013;33(6):835-46.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Guilherme Aron Teixeira Silva |  ORCID 0000-0002-2499-0147

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.

Daysiane Rocha Souza |  ORCID 0000-0003-4528-701X

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.

Karina Emburana Costa Parreiras |  ORCID 0000-0003-4966-6252

Contribuição do autor: 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.

Janaíne Cunha Polese |  ORCID 0000-0003-3366-1545

Contribuição do autor: 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; revisão crítica do manuscrito.

Fernanda Souza da Silva |  ORCID 0000-0002-3161-2531

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; revisão crítica do manuscrito.



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 (Tabelas 1, 2 e 3).^{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 periculares, 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/cm ² 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 microdermoablação 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 propedêutica 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.



Alopecia Areata pós-Covid-19: relação causal ou casual?

Alopecia Areata after COVID-19: causal or casual relationship?

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130014>

ABSTRACT

A Covid-19, doença causadora de síndrome gripal e insuficiência respiratória aguda, vem demonstrando provocar danos a diversos outros órgãos e sistemas. Várias manifestações dermatológicas já foram descritas. Relatamos um quadro de alopecia areata (AA) desencadeada possivelmente pela Covid-19 em paciente que, apesar de ter seu RT-PCR para SARS-CoV-2 negativo, apresentou IgM reagente e sintomatologia clássica relacionada à doença. Acreditamos que a Covid-19 possa ter desencadeado resposta imunológica autoimune, com a consequente produção de interferons, que levou ao quadro de AA.

Palavras-chave: Alopecia em áreas; Autoimunidade; Coronavírus

RESUMO

COVID-19, a disease that causes flu-like syndrome and acute respiratory failure, has been shown to cause damage to several other organs and systems. Several dermatological manifestations have been regular. We report a case of Alopecia Areata possibly triggered by COVID-19 in a patient who, despite his negative SARS-COV 2 RT-PCR, presented IgM reactor, in addition to classic symptoms related to the disease. We believe that a COVID-19 can trigger the autoimmune immune response with the consequent production of interferons that led to Alopecia areata.

Keywords: Alopecia areata; Autoimmunity; Coronavirus

Relato de caso

Autores:

Renato Roberto Liberato Rostey^{1,2}

Ivana Nascimento Garcia de

Santana^{2,3}

Cristiane Ferreira Rallo de Almeida²

¹ Clínica Rostey, Medicina, Cáceres (MT), Brasil

² Hospital Universitário Júlio Muller, Residência em Dermatologia, Cuiabá (MT), Brasil

³ Clínica Dra. Ivana Garcia, Medicina, Cuiabá (MT), Brasil

Correspondência:

Renato Roberto Liberato Rostey

Email: rostey@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: Nenhum.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 01/12/2020

Decisão final: 24/01/2021

Como citar este artigo: Rostey RRL, Santana ING, Almeida CFR. Alopecia Areata pós-Covid-19: relação causal ou casual? Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210014.



INTRODUÇÃO

Desde o seu surgimento, a Covid-19, doença causadora de insuficiência respiratória aguda (SARS-CoV-2),¹ vem demonstrando causar danos a diversos outros órgãos como os sistemas nervoso, cardiovascular, renal e gastrointestinal, além de favorecer o surgimento de infecções secundárias.²

Já foram descritas diversas manifestações acometendo a pele como: rash cutâneo, acroisquemia, erupções maculopapulares, livedo, cianose, bolhas na pele, púrpuras, petéquias, gangrenas, urticária, vesículas varicela-like, quadro similar à perniose (dedos de Covid) e sinal da lúnula vermelha.³⁻⁸ Descrevemos um quadro de alopecia areata, provavelmente desencadeada pela Covid-19.

RELATO DO CASO

Paciente de 31 anos, médico, com história de surgimento súbito de anosmia com evolução de três dias. Nos dias seguintes, apresentou queda da saturação para 95% em repouso e dispneia aos esforços. Colheu *swab* nasofaríngeo para realização de RT-PCR para SARS-CoV-2 no 6º dia de sintomas, com carga viral não detectada. Porém, evoluiu nos três dias seguintes com mialgia, febre de 38°C, calafrios noturnos e dispneia leve. Na semana seguinte, permaneceu apenas com anosmia, que durou cerca de 15 dias. No 16º dia de sintomas, colheu sorologia para Covid, que apresentou positividade para IgM (2,5) e IgG (1,4).

Após 29 dias do início dos sintomas, notou perda súbita de pelos na barba, formando áreas de alopecia circulares que foram aumentando de tamanho, confluindo em duas grandes áreas peládicas bilaterais no mento. Fez uso de betametasona tópica, sem melhora. Há um mês, a região de alopecia está estável, porém sem repilação.

A alopecia areata (AA) é uma afecção crônica dos folículos pilosos e das unhas, de etiologia desconhecida, provavelmente multifatorial, com evidente associação a outras doenças autoimunes, ou ligada a fatores de imunidade celular e genéticos, ou mesmo a traumas psíquicos. Determina queda dos cabelos e/ou pelos, em formato arredondado ou ovalado, sem processo inflamatório evidente na pele, por dano folicular na fase anágena, sem que ocorra destruição ou atrofia dos folículos, motivo pelo qual pode ser reversível.⁹

Estudos demonstram que pacientes com AA apresentam um aumento médio dos níveis séricos de interferon-gama (IFN- γ).¹⁰ A fisiopatogenia da AA envolve autorreatividade do organismo, e a sua relação com infecções virais é explicada pela possibilidade de haver um grande aumento na produção de interferons (INF) após os processos inflamatórios, os quais estimulam as células imunitárias a atuar.¹¹

Na Covid-19, foi observado que o aumento dos níveis de IFN- γ está associado à gravidade da doença.¹² Podemos inferir que, pelo processo inflamatório da doença, houve um aumento dos níveis de IFN- γ , que pode estar associado como fator desencadeante do quadro de AA (Figura 1 e 2).



FIGURA 1: Área alopécica em barba lado direito



FIGURA 2: Área alopécica em barba lado

Como o quadro de AA surgiu após o período sintomático da Covid-19, esta relação pode ter sido causal ou apenas casual. Porém, por tratar-se de uma nova doença, da qual a cada dia obtemos novas informações e conhecimento científico, nós, autores, acreditamos que a resposta imunológica autoimune desencadeada pela doença levou ao surgimento da AA. ●

REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): United States, February 12- March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(12):343-6.
2. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-e213.
4. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez S, García-Vázquez A, Ramón MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e250-1.
5. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso Cadenas JA, Escalada Pellitero S, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020; 37(3):406-11.
6. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-7.
7. Neri I, Guglielmo A, Viridi A, Gaspari V, Starace M, Piraccini BMI. The red half-moon nail sign: a novel manifestation of coronavirus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e-663-5.
8. Mendez-Flores S, Zaladonis A, Valdes-Rodriguez R. COVID-19 and nail manifestation: be on the look out for the red half-moon nail sign. *Int J Dermatol*. 2020;59(11):1414.
9. Rivitti EA. Alopecia areata: revisão e atualização. *An Bras Dermatol*. 2005;80(1):57-68.
10. Ribeiro LMG. Fisiopatologia da Alopecia Areata. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto . Porto; 2016. p. 23.
11. Arca E, Muşabak U, Akar A, Erbil AH, Taştan HB. Interferon-gamma in alopecia areata. *Eur J Dermatol*. 2004;14(1):33-6.
12. Gadotti AC, Deus MC, Telles JP, Wind R, Goes M, Ossoski RGC, et al. IFN- γ is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res*. 2020;289:198171.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Renato Roberto Liberato Rostey  ORCID 0000-0001-8656-4111

Aprovação da versão final do manuscrito, Concepção e planejamento do estudo, Elaboração e redação do manuscrito, Participação efetiva na orientação da pesquisa, Revisão crítica da literatura, Revisão crítica do manuscrito

Ivana Nascimento Garcia de Santana  ORCID 0000-0001-7029-4882

Elaboração e redação do manuscrito, Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados

Cristiane Ferreira Rallo de Almeida  ORCID 0000-0002-8525-344x

Obtenção, análise e interpretação dos dados, Revisão crítica da literatura



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Carcinoma basocelular na vulva: um relato de caso de neoplasia cutânea em área especial

Basal cell carcinoma of the vulva: a case report of cutaneous neoplasia in a special area

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130033>

RESUMO

O carcinoma basocelular (CBC) é o câncer de pele mais comum.¹ Entre os fatores de risco para seu desenvolvimento estão a exposição a radiações ionizantes e não ionizantes, alguns produtos químicos e cicatrizes prévias.² Porém, o fator mais importante é a exposição à radiação ultravioleta, o que explica a maior incidência dessa neoplasia em áreas fotoexpostas. O CBC em áreas não expostas é incomum. O objetivo deste relato é descrever um caso de CBC recorrente na vulva, demonstrar a importância do exame dermatológico em áreas incomuns e relatar a aplicação da cirurgia micrográfica de Mohs.

Palavras-chave: Carcinoma basocelular; Doenças da vulva; Neoplasias vulvares

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer¹. Among the risk factors for its development are exposure to ionizing and non-ionizing radiation, some chemicals, and previous scars.² However, the most important factor is exposure to ultraviolet radiation, which explains the higher incidence of this neoplasm in photo-exposed areas.¹ BCC in unexposed areas is uncommon. The purpose of this report is to describe a case of recurrent BCC in the vulva, to demonstrate the importance of dermatological examination in unusual areas, and to report the application of Mohs micrographic surgery.

Keywords: Basal cell carcinoma; Vulvar diseases; Vulvar neoplasms

Relato de caso

Autores:

Bruna Cristina Mendes dos Santos¹
Marina Riedi Guilherme¹
Mayara Teixeira Cruz¹
Marcelo de Souza Machado²
Lúcia Emiko Imazu³

- ¹ Autarquia Municipal de Saúde de Apucarana, Departamento de Dermatologia, Apucarana (PR), Brasil.
- ² Hospital do Câncer de Londrina, Departamento de Dermatologia, Londrina (PR), Brasil.
- ³ Associação Filantrópica Humanitas, Dermatologia, São Jerônimo da Serra (PR), Brasil.

Correspondência:

Bruna Cristina Mendes dos Santos
Email: bcmsantos2008@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 15/04/2021

Decisão final: 15/07/2021

Como citar este artigo:

Santos BCM, Guilherme MR, Cruz MT, Machado MS, Imazu LE. Carcinoma basocelular na vulva: um relato de caso de neoplasia cutânea em área especial. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210033.



INTRODUCTION

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia cutânea mais comum, representando cerca de 70% dos casos.¹ Entre os fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de tumor estão a exposição a radiações ionizantes e não ionizantes, algumas substâncias químicas, como os derivados do alcatrão e o arsênico, e cicatrizes prévias.² Porém, o fator de maior importância na patogênese do CBC é a exposição à radiação ultravioleta. Isso explica a maior incidência dessa neoplasia em áreas fotoexpostas, comprometendo principalmente pessoas de pele clara e olhos claros.¹

O CBC em áreas não fotoexpostas, como axilas, virilhas, nádegas, região perianal, genital e pubiana, é incomum. Os CBCs que surgem na área perianal ou na vulva, especificamente na superfície não mucosa dos grandes lábios, representam menos de 2% desse tipo de tumor epitelial.³

O objetivo deste relato é descrever um caso de CBC recidivante na vulva, demonstrar a importância da vigilância do exame dermatológico em áreas incomuns e relatar a aplicação da cirurgia micrográfica de Mohs para poupar e preservar locais anatômicos especiais.

RELATO DO CASO

A paciente de 70 anos, branca, notou saliência pouco dolorosa e levemente pruriginosa na parte interna da vulva, à esquerda (Figura 1). Durante consulta ginecológica em 2015, a médica da paciente observou a lesão e a encaminhou ao dermatologista.

A dermatologista da sua cidade de origem avaliou a paciente e levantou a hipótese de carcinoma basocelular. Tal hipótese foi confirmada por meio de uma biópsia da lesão, que evidenciou um carcinoma basocelular superficial (Figura 2). Porém, por se tratar de um lugar raro de acometimento desse tipo de câncer de pele, encaminhou a paciente a outro serviço

de Dermatologia no estado de São Paulo para ter uma segunda opinião de um dermatologista especialista em Oncologia Cutânea sobre o tratamento adequado para essa lesão. Nesse serviço, iniciou-se tratamento com imiquimode cinco vezes por semana durante seis semanas e, após esse ciclo, a lesão desapareceu.

No entanto, um ano depois, a lesão reapareceu no mesmo local e uma nova biópsia foi realizada. O anatomopatológico confirmou tratar-se de uma recidiva do carcinoma basocelular prévio. Os dermatologistas que acompanhavam a paciente, ao discutirem o caso, sugeriram à paciente a exérese da lesão com a técnica micrográfica de Mohs devido à maior precisão e à segurança de ter margens livres. Em 2016, a paciente foi submetida ao procedimento resultando margens cirúrgicas livres. (Figura 3). A paciente de 70 anos, branca, notou saliência pouco dolorosa e não houve recidiva da lesão até o presente momento.

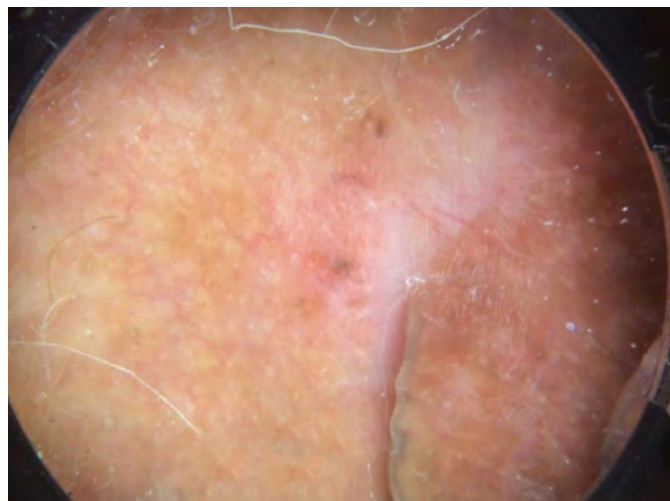


FIGURA 2: Dermatoscopia da lesão cutânea primária



FIGURA 1: Lesão cutânea primária



FIGURA 3: Ferida cirúrgica após debulking tumoral e ressecção de margens

DISCUSSÃO

O CBC surge a partir das células-tronco foliculares, portanto o seu desenvolvimento em áreas sem pelos é incomum.⁴ O local de maior acometimento é a região cefálica (90%), principalmente na localização orbitopalpebral e nasal, seguida de tronco e membros.² O fator mais importante na patogênese do CBC é a exposição à luz ultravioleta, no entanto até um terço deles ocorre em áreas cobertas, como axilas, virilhas, nádegas, região perianal, genital e pubiana.^{3,5,6}

Até o momento, menos de 300 casos de CBC vulvar foram descritos na literatura. Tumores nessa localização representam aproximadamente 2% de todos os CBCs e menos de 3% dos carcinomas vulvares.⁴ A causa exata do desenvolvimento do CBC em áreas não expostas ao sol ainda é incerta, mas a relação com o aumento da idade foi relatada em duas grandes séries de caso, nas quais a idade média do desenvolvimento de CBC vulvar foi entre 70 e 73 anos.^{7,8}

O CBC de vulva compartilha os mesmos fatores de risco que os CBCs de áreas fotoexpostas. O que os diferencia é que a exposição à radiação ultravioleta (UV) não desempenha um fator importante na patogênese do CBC vulvar, mas alguns autores sugerem que a exposição à radiação UV causa imunossupressão sistêmica e isso poderia estar relacionado ao surgimento de CBC em áreas não expostas ao sol.⁹ A radiação prévia também é um dos fatores que predispõe o CBC vulvar. Geralmente, o surgimento das lesões ocorre anos após a exposição à irradiação.^{10,11} Outro fator de risco a se considerar são os defeitos genéticos que também podem predispor o desenvolvimento de CBC como, por exemplo, a mutação do PTCH que leva à síndrome do nevo basocelular e aumenta substancialmente a suscetibilidade a essa neoplasia.¹²

As manifestações clínicas dos CBCs vulvares são inespecíficas e não apresentam características clássicas do CBC. As lesões podem surgir como pápulas, nódulos, lesões exofíticas, pediculadas, infiltrativas, pigmentadas, ulceradas em casos mais avançados e até mesmo na forma de uma combinação desses itens.¹³ Os sinais e sintomas não são característicos. Os mais relatados foram irritação, dor e prurido local. A inespecificidade dos sintomas faz com que, muitas vezes, as lesões sejam tratadas como dermatoses inflamatórias e infecciosas, levando ao diagnóstico

tardio e, conseqüentemente, ao aumento do tamanho da neoplasia e da invasão local.⁸

Os CBCs de vulva são mais agressivos quando comparados aos CBCs de áreas fotoexpostas, estando mais associados a infiltração local profunda e extensão perineural ocasional. Esse tipo de neoplasia apresenta maior recorrência, metástases locais e à distância, e isso varia conforme o padrão histológico, sendo que os tumores morfeia-like, metatípicos, adenocísticos e os infiltrativos tendem a recorrer mais e serem mais agressivos.^{14, 15, 16}

A excisão cirúrgica é a melhor forma de tratamento para o CBC vulvar. As margens cirúrgicas devem ser amplas, pois até 25% das margens de biópsias excisionais estavam comprometidas em um estudo retrospectivo. Isso se deve, principalmente, à difícil demarcação, pois esse sítio é naturalmente eritematoso, e as bordas da lesão são facilmente confundidas com a pele saudável.⁸ O comprometimento das margens resulta em maior taxa de recorrência, podendo atingir de 10 a 20% dos casos.¹⁴

Em CBCs grandes, histologicamente agressivos e naqueles com recorrência e com bordas mal delimitadas, como o tumor do caso relatado, a cirurgia micrográfica de Mohs seria o tratamento de escolha, pois proporciona controle histológico de 100% das margens, preservando pele normal, além de diminuir alterações nas estruturas anatômicas, tornando a reconstrução mais segura e com melhores resultados estéticos e funcionais. Nos casos em que a abordagem cirúrgica está contraindicada ou há comprometimento de bordas, a radioterapia é uma opção terapêutica, porém pode levar a complicações no sítio irradiado.^{3,17,18}

O diagnóstico precoce é crucial para garantir uma cirurgia menos invasiva. No entanto, o CBC na vulva, muitas vezes, tem diagnóstico retardado por ocorrer em um local menos monitorizado durante o exame físico.⁸ Conclui-se que deve haver a conscientização de que os CBCs podem surgir em áreas não fotoexpostas e, muitas vezes, podem mimetizar outras dermatoses. Assim, tanto os dermatologistas quanto os clínicos gerais e ginecologistas devem realizar o exame cutâneo completo, principalmente naqueles pacientes com histórico de câncer de pele, sendo a biópsia aconselhável em qualquer lesão cutânea suspeita nessas regiões. ●

REFERÊNCIAS:

1. Belda Junior B, Di Chiacchio N, Criado PR. Tratado de Dermatologia. 3th ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018.
2. Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 6th ed. Rio de Janeiro: Gen; 2013.
3. Pisani C, Poggiali S, De Padova L, Andreassi A, Bilenchi R. Basal cell carcinoma of the vulva. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(4):446-8.
4. Sakai T, Goto M, Kai Y, Kato A, Shimizu F, Okamoto O, et al. Vulvar basal cell carcinoma with bone metastasis. *J Dermatol*. 2011;38(1):97-100.
5. Gloster HM Jr, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg*. 1996;22(3):217-26.
6. Bhagchandani L, Sanadi RE, Sattar S, Abbott RR. Basal cell carcinoma presenting as finger mass. A case report. *Am J Clin Oncol*. 1995;18(2):176-9.
7. Gibson GE, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: A clinicopathologic review of 51 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):68-71.
8. de Giorgi V, Salvini C, Massi D, Raspollini MR, Carli P. Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):192-4.
9. Strickland PT, Creasia D, Kripke ML. Enhancement of two-stage skin carcinogenesis by exposure of distant skin to UV radiation. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(5):1129-34.
10. Benedet JL, Miller DM, Ehlen TG, Bertrand MA. Basal cell carcinoma of the vulva: clinical features and treatment results in 28 patients. *Obstet Gynecol*. 1997;90(5):765-8.
11. Mateus C, Fortier-Beaulieu M, Lhomme C, Rochard F, Castaigne D, Du-villard P, et al. Carcinome basocellulaire de la vulve: 21 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(1):11-5.
12. Susong CR, Ratz JL. Basal-cell carcinoma occurring in an axilla: a case presentation and a review of factors related to tumor development. *J Dermatol Surg Oncol*. 1985;11(5):526-30.
13. Mulvany NJ, Rayoo M, Allen DG. Basal cell carcinoma of the vulva: a case series. *Pathology*. 2012;44(6):528-33.
14. Mulayim N, Foster Silver D, Tolgay Ocal I, Babalola E. Vulvar basal cell carcinoma: two unusual presentations and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2002;85(3):532-7.
15. Watson GA, Kelly D, Prior L, Stanley E, MacEneaney O, Walsh T, et al. An unusual case of basal cell carcinoma of the vulva with lung metastases. *Gynecol Oncol Rep*. 2016;18:32-5.
16. Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer*. 1982;49(3):533-7.
17. Suzuki HS, Sato MS. A experiência da implantação da cirurgia micrográfica de Mohs em um serviço universitário. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4(2):206-7.
18. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *JNCCN*. 2010(8):836-64.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Bruna Cristina Mendes dos Santos  ORCID 0000-0002-3213-3962

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

Marina Riedi Guilherme  ORCID 0000-0003-4765-2180

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

Mayara Teixeira Cruz  ORCID 0000-0002-5069-0519

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

Marcelo de Souza Machado  ORCID 0000-0001-8817-0183

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

Lúcia Emiko Imazu  ORCID 0000-0002-6634-5509

Participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Colunas pigmentadas como um achado dermatoscópico de queratose seborreica associada a carcinoma espinocelular

Pigmented columns as a dermoscopy feature in a seborrheic keratosis associated with a squamous cell carcinoma

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130049>

RESUMO

Introdução: As queratoses seborreicas (QS) têm achados dermatoscópicos pigmentados clássicos, como: fissuras e sulcos, "fat-fingers" e padrão cerebriforme. Relatamos um caso onde colunas pigmentadas (CP) foram visualizadas na dermatoscopia de uma QS associada a um carcinoma epidermoide (CEC). Relato do caso: Relatamos o caso de uma lesão onde a dermatoscopia demonstrou CP. O anatomopatológico foi compatível com CEC associado a QS. Discussão: As CP foram visualizadas em área de melanócitos dendríticos na epiderme, correlacionando-se ao componente de QS da lesão. Ao que se sabe, esta é a primeira vez que CP são descritas como achado dermatoscópico de QS.

Palavras-chave: Carcinoma de células escamosas; Dermoscopia; Neoplasias cutâneas

ABSTRACT

Introduction: Seborrheic keratosis (SK) has the typical pigmented dermoscopy features such as fissures and ridges, fat fingers, and cerebriform patterns. Here we describe a case where pigmented columns (PC) were visualized on SK's dermoscopy associated with a squamous cell carcinoma (SCC). Case presentation: We report a case of a lesion whose dermoscopy showed PC. Histopathological report showed well-differentiated SCC and associated SK. Discussion: The PC was visualized in an area of dendritic melanocytes in the epidermis, correlating with the pigmented SK component of the lesion. To our knowledge, this is the first time PC is described in SK's dermoscopy.

Keywords: Carcinoma squamous cell; Dermoscopy; Skin neoplasms.

Relato de caso

Autores:

Giovana Serrão Fensterseifer¹
Ana Letícia Boff²
Fernando Eibs Cafrune²

- ¹ Departamento de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil
² Departamento de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil

Correspondence:

Giovana Serrão Fensterseifer
Email: gfensterseifer@gmail.com /
Alternative E-mail: fcafrune@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

Data de submissão: 15/05/2021

Decisão final: 03/09/2021

Como citar este artigo:

Fensterseifer GS, Cafrune FE, Boff AL. Colunas pigmentadas como um achado dermatoscópico de queratose seborreica associada a carcinoma espinocelular. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210049.



INTRODUÇÃO

A queratose seborreica (QS) possui achados dermatoscópicos pigmentados clássicos, como fissuras e sulcos, “fat fingers” e padrão cerebriforme. Relatamos aqui um caso em que colunas pigmentadas (CP), não caracterizadas como nenhuma das estruturas pigmentadas citadas anteriormente, foram visualizadas na dermatoscopia. O laudo histopatológico revelou carcinoma espinocelular (CEC) com QS associada.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Um homem de 66 anos consultou-se na clínica relatando crescimento recente e sangramento de uma lesão que possuía há alguns anos. O paciente não tinha história prévia de câncer de pele. O exame físico revelou placa acastanhada de 1 cm com crosta hemorrágica na região pré-auricular. A dermatoscopia evidenciou estruturas semelhantes e cistos de *milium* na porção posterior da lesão, crosta hemorrágica inferiormente e, superiormente, véu cinza-azulado seguido de CP no topo da lesão. (Figura 1).

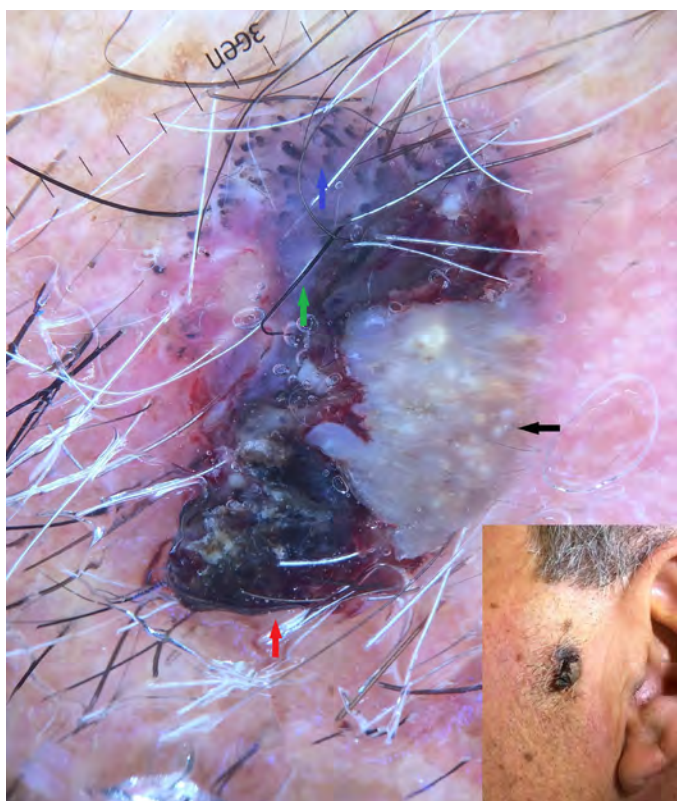


FIGURA 1: Imagem dermatoscópica de luz polarizada estruturas semelhantes a cistos de milium (seta preta); crosta hemorrágica (seta vermelha); véu cinza-azulado (seta verde); e colunas pigmentadas (seta azul). Inserção: imagem clínica.

A biópsia excisional foi realizada. O laudo histopatológico evidenciou CEC bem diferenciado com margens cirúrgicas nítidas e QS associada (Figura 2). O paciente está em acompanhamento há três anos sem sinais de recorrência da lesão até o momento.

DISCUSSÃO

Em relação às estruturas dermatoscópicas do CEC, podem-se encontrar vasos polimórficos e se houver ulceração e crostas sanguíneas, que aparecem como manchas avermelhadas a acastanhadas ou pretas na superfície do tumor. O CEC invasivo pigmentado é raro e, na dermatoscopia, é caracterizado por uma pigmentação azul difusa e homogênea com estruturas granulares cinza-azuladas irregularmente distribuídas.¹

Em nosso caso, a CP na periferia da lesão nos intrigou. Fissuras e sulcos, “fat fingers” e padrões cerebriformes são as estruturas dermatoscópicas pigmentadas bem conhecidas na QS. Na histopatologia, eles se correlacionam com fendas em forma de

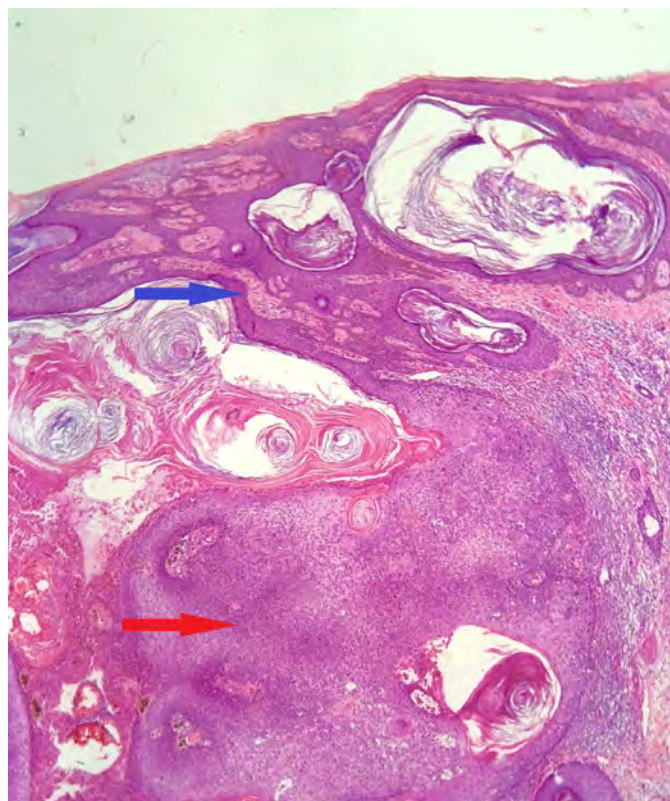


FIGURA 2: A histopatologia mostra, no topo da imagem, proliferação de células basaloideas com queratinócitos pigmentados na camada basal e formação de pseudocistos correspondendo ao componente QS da lesão (seta azul). Na parte inferior da imagem, proliferação de queratinócitos atípicos com presença de figuras mitóticas, correspondendo ao componente CEC da lesão (seta vermelha). Ampliação da hematoxilina eosina (HE) 4x.

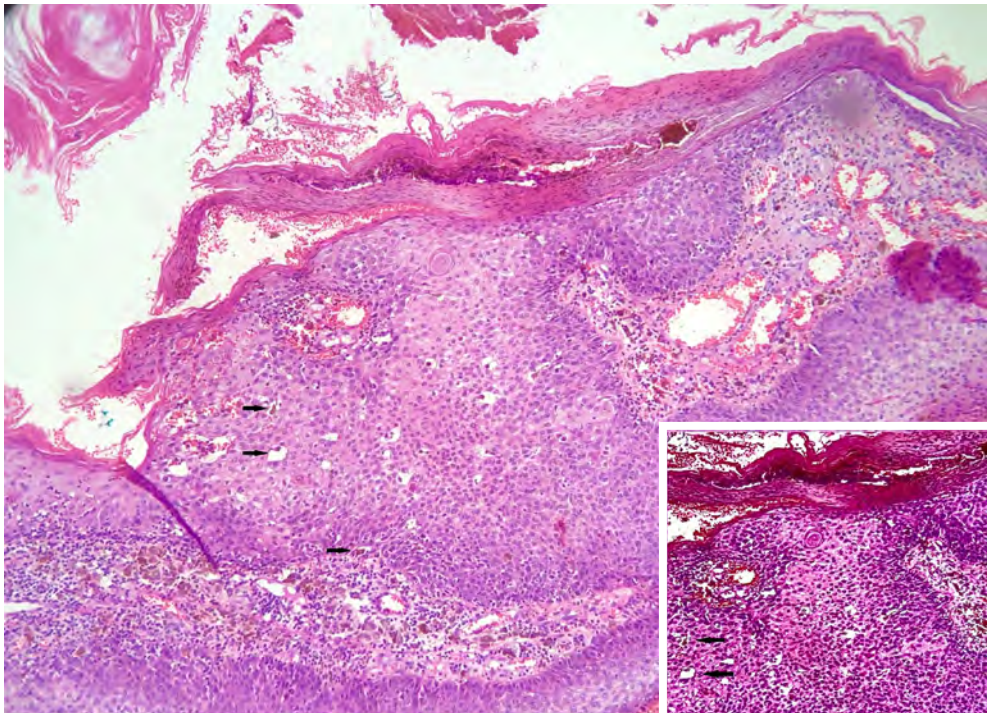


FIGURA 3: A histopatologia nota-se melanócitos dendríticos (setas) em meio à proliferação de queratinócitos epidérmicos e melanófagos na papila dérmica. Ampliação HE 10x e 40x.

cunha da superfície da epiderme, muitas vezes preenchidas com queratina. No caso relatado, visualizamos essas CPs em uma área de melanócitos dendríticos vistos entre queratinócitos basaloides na epiderme acantótica, correlacionando-se com o componente QS pigmentado da lesão (Figura 3).

Além desse achado interessante na dermatoscopia da QS, nosso caso consistia em uma QS com transformação maligna em um CEC invasivo. Este é um evento raro, considerando que a transformação em um CEC in situ é muito mais comum do que

em um CEC invasivo. De acordo com Vun et al., em um estudo retrospectivo de 813 espécimes histológicos relatados como queratose seborreica, 43 foram associados a câncer de pele não melanoma. Destes, 36 estavam associados ao carcinoma espinocelular in situ e apenas dois aos carcinomas espinocelulares invasivos.²


Até onde sabemos, esta é a primeira vez que essas estruturas dermatoscópicas (CP) são descritas em uma QS. Mais estudos são necessários para determinar sua prevalência e analisar sua exata correlação histopatológica. ●


REFERENCES:

1. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:70-6.
2. Vun Y, De'Ambrosio B, Spelman L, Muir JB, Yong-Gee S, Wagner G, et al. Seborrheic keratosis and malignancy: collision tumour or malignant transformation? *Australas J Dermatol*. 2006;47(2):106-8.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Giovana Serrão Fensterseifer  ORCID 0000-0002-1093-1250
Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Fernando Eibs Cafrune  ORCID 0000-0002-6645-0122
Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Ana Letícia Boff  ORCID 0000-0002-5207-0567
Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.



Desenvolvimento de alopecia fibrosante frontal em duas pacientes usuárias de toxina botulínica: relação ou coincidência?

Frontal fibrosing alopecia development in two patients after botulinum toxin applications: relationship or coincidence?

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130036>

RESUMO

A alopecia frontal fibrosante é uma alopecia cicatricial linfocítica primária de difícil controle, com infiltrado liquenoide perifolicular marcando sua histologia. Desde a sua descrição em 1994 por Kossard houve um aumento de casos descritos pelo mundo. Este artigo relata dois casos em que foram realizadas biópsias incisionais com cortes longitudinais e transversais nas áreas que apresentaram maior atividade da doença e revisa alguns aspectos dessa dermatose, além de abordar a suspeita de uma possível relação com a aplicação de toxina botulínica – questão já aventada por outros autores, porém sem estabelecimento de confirmação.

Palavras-chave: Alopecia; Toxinas botulínicas; Toxinas botulínicas tipo A

ABSTRACT

Frontal fibrous alopecia is a primary lymphocytic scarring alopecia that is difficult to control, with a perifollicular lichenoid infiltrate marking its histology. Since its description in 1994 by Kossard, there has been an increase in cases reported worldwide. This article reports two cases that underwent incisional biopsies with longitudinal and transverse sections in areas presenting higher disease activity and reviews some aspects of this dermatosis. It also addresses the suspicion of a possible relationship with the application of botulinum toxin – a question already raised by other authors but with no established confirmation.

Keywords: Alopecia; Botulinum toxins; Botulinum toxins type A

Relato de caso

Autores:

Mariana Abdo de Almeida¹
Michele Maria Reis-Feroldi²
Marcia Lanzoni Alvarenga Lira³

- ¹ Universidade de Taubaté, Faculdade de Medicina, Taubaté (SP), Brasil
- ² Clínica Privada, Departamento de Dermatologia, Campos do Jordão (SP), Brasil
- ³ Laboratório do Vale, Departamento de Patologia, Taubaté (SP), Brasil

Correspondência:

Email: abdomed@bol.com.br

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Nenhuma.

Data de submissão: 15/04/2021

Decisão final: 13/10/2021

Como citar este artigo:

Almeida MA, Reis-Feroldi MM, Lira MLA. Desenvolvimento de alopecia fibrosante frontal em duas pacientes usuárias de toxina botulínica: relação ou coincidência? Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210036.



INTRODUÇÃO

A alopecia frontal fibrosante (AFF) possui etiologia ainda desconhecida e tem evoluído cada vez mais em todo o mundo. Ela foi descrita pela primeira vez em 1994 por Kossard,¹ na Austrália, é mais comum em mulheres na pós-menopausa, embora também tenham sido relatados casos em homens e mulheres em idade reprodutiva.²

A AAF é caracterizada pela perda de folículos terminais e/ou velo na região frontotemporal, associada a eritema perifolicular e hiperqueratose folicular. Também pode apresentar sintomas inespecíficos, como coceira e tricodinia. Apresenta características fibrosantes, cicatrizantes, progressivas e, na maioria das vezes, irreversíveis.³ Atualmente é classificada no espectro do líquen plano pilar (LPP) – entidade que hoje se subdivide em AAF, líquen plano pilar clássico e síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lasseur (SGLPL).

É comum observar folículos terminais e queda de pelos em tufos na região temporal anterior durante o exame dermatológico, associada a eritema e descamação na placa de alopecia.^{1,2} A área afetada pode ser levemente atrófica, com perda dos óstios foliculares. Também é comum observar eritema perifolicular na linha frontal do cabelo.^{2,3}

A dermatoscopia é um método não invasivo que auxilia no diagnóstico e acompanhamento da doença e permite uma melhor identificação do local para a biópsia. A técnica contribui para achados como eritema perifolicular, hiperqueratose folicular, redução dos óstios foliculares e ausência de folículos velo, que são achados significativos para melhor esclarecimento diagnóstico.³

Embora seja um procedimento invasivo, a biópsia do couro cabeludo contribui significativamente para o diagnóstico por meio do exame histopatológico. Para a biópsia, o material deve ser coletado em área portadora de cabelo com sinais clínicos de doença ativa, o que reforça a importância do uso da dermatoscopia para identificar o melhor local.⁴

Os achados histopatológicos de AFF são semelhantes ou quase idênticos aos observados no líquen plano pilar. Ambas as doenças apresentam infiltrado inflamatório linfocítico envolvendo o istmo e os folículos pilosos do infundíbulo. O epitélio folicular mostra exocitose de linfócitos, células apoptóticas e/ou disqueratóticas, fibroplasia concêntrica ao redor dos folículos inflamados e subsequente destruição de alguns folículos.⁵

Uma possível correlação entre a aplicação de toxina botulínica e a presença de AFF foi recentemente investigada.^{6,7}

Dois relatos de caso

1. Uma mulher de 54 anos recebeu aplicação de toxina botulínica (Botox® - Allergan, Irvine, CA, USA) no terço superior da face e preenchimento com ácido hialurônico em sulco nasolabial mais de cinco anos antes do exame dermatológico, sem apresentar queixas locais. A paciente relatou queda de cabelo frontal e presença de cabelo ralo na região frontal. O exame dermatológico evidenciou implantação capilar elevada ao levantar a franja da paciente, além de diminuição dos folículos velos na linha do cabelo frontal. A dermatoscopia mostrou sinais de “cabelo solitário”, escamas perifoliculares e manchas pretas sem alterações nas sobrancelhas (Figura 1). Uma biópsia incisional foi realizada. À microscopia óptica, os cortes transversais apresentavam tratos cicatriciais ao nível do istmo folicular e um infiltrado inflamatório linfomononuclear perifolicular moderado ao nível do infundíbulo e istmo folicular. O epitélio folicular apresentava exocitose linfocítica e alteração vacuolar. O tratamento consistiu em terapia tópica com propionato de clobetasol e solução de minoxidil 5% no couro cabeludo e nas sobrancelhas. Após oito meses de acompanhamento clínico, a paciente permaneceu sem sinais de atividade de AFF.

2. Uma mulher de 79 anos, hipertensa, recebeu aplicações de toxina botulínica (Botox® - Allergan, Irvine, CA, USA) no terço superior da face um ano antes do exame dermatológico; preenchimento com ácido hialurônico cinco anos antes do exame dos sulcos nasolabiais; e um lifting facial completo 15 anos antes do exame. Ela apresentava cicatriz cirúrgica na implantação frontal do couro cabeludo. A paciente procurou atendimento dermatológico para nova aplicação de toxina botulínica no terço superior da face. Ela não relatou queixas de cabelo ou couro cabeludo e usava corte de cabelo com franja cobrindo totalmente a região frontal para esconder a queda de cabelo na região. O exame dermatológico mostrou implantação capilar elevada percebida ao levantar a franja; alteração da cor da pele na implantação capilar na linha frontal do cabelo; contração do músculo frontal mais evidente com o alargamento da implantação capilar do couro cabeludo; redução do folículo velo na linha do couro cabeludo; e afinamento das sobrancelhas (Figura 2A). A dermatoscopia mostrou sinais de “cabelo solitário”; escamas

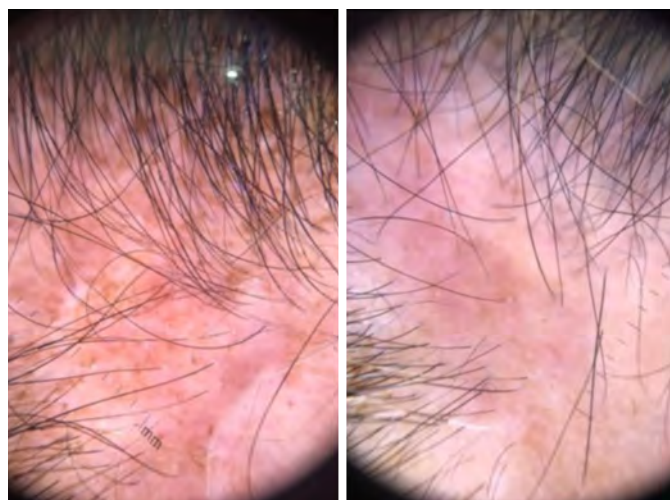


FIGURA 1: Dermatoscopia apresentando pelos solitários e escamas perifoliculares



FIGURA 2: A - Implantação capilar alta com alteração da coloração da pele e rarefação de sobrancelhas; B - Dermatoscopia com pelos solitários, escamas e eritema perifolicular; C - Microscopia óptica da lesão com moderado infiltrado inflamatório linfomononuclear ao redor de trato cicatricial em corte longitudinal

perifoliculares; eritema perifolicular; rarefação capilar nas áreas frontal, linha média e vértice; e redução das sobrancelhas (Figura 2B). Uma biópsia incisional foi realizada. O exame microscópico revelou infiltrado inflamatório linfomononuclear periférico ao nível do infundíbulo, fibrose perifolicular e infiltrado inflamatório linfomononuclear moderado ao redor do trato cicatricial (Figura 2C). A paciente foi submetida a terapia oral com finasterida, terapia tópica com propionato de clobetasol e solução de minoxidil 5% no couro cabeludo e sobrancelhas. Após sete meses de acompanhamento clínico, ela permaneceu livre de sinais de atividade de AFF.

DISCUSSÃO

Nos dois casos relatados, os pacientes eram mulheres, com idades entre 54 e 79 anos. Além disso, as pacientes receberam aplicações de toxina botulínica (Botox® - Allergan, Irvine, CA, USA) e ácido hialurônico. A segundo paciente também havia realizado lifting facial completo 15 anos antes do exame dermatológico, apresentando cicatriz cirúrgica na linha frontal do cabelo. Encontramos na literatura o relato de um paciente de 55 anos apresentando escleroatrofia na linha capilar frontal da inserção do couro cabeludo dez dias após injeção local de toxina botulínica tipo A para fins estéticos. Porém, os autores não descartaram aplicação inadequada de toxina ou overdose do medicamento.⁶ Outro artigo relata cinco casos de pacientes submetidos à toxina botulínica periodicamente. Esses casos relataram regressão da linha frontal do cabelo, o que levou os autores a questionar uma correlação conhecida como “alopecia induzida por toxina botulínica” (botulin-induced frontal alopecia - BIFA). No entanto, não foi possível confirmar os aspectos dessa provável doença, pois os pacientes não aceitaram realizar a biópsia.⁷

Um estudo caso–controle recente mostrou que a relação entre AFF e fatores ambientais ainda é controversa. De acordo com este estudo, a AFF foi associada ao uso de hidratantes faciais, sabonetes faciais não dermatológicos e alisamento de cabelo com formalina. A literatura tem sugerido o uso de soluções anti-resíduos capilares e tabaco como fatores de proteção. Não houve associação com o uso de protetores solares. A aplicação de toxina botulínica ou ácido hialurônico não foi mencionada neste estudo.⁸ Os casos relatados no presente estudo mostraram uma associação de AFF com a aplicação de toxina botulínica. Mais estudos são necessários para averiguar essa possível relação, fato que corrobora com os estudos Piraccini⁶ e Persechino⁷.

Em relação a paciente que também foi submetida a um lifting facial, a possível correlação entre o procedimento e a AFF foi descrita em uma série de casos onde três pacientes desenvolveram AFF após realizarem lifting facial. Uma possível explicação para essa correlação é a indução do fenômeno de Koebner em que um trauma ou processo inflamatório inespecífico em pele sã ocorre em indivíduos suscetíveis.⁹

CONCLUSÃO

Relatamos dois casos de alopecia no presente estudo, em mulheres com idade entre 54 e 79 anos, com achados clínicos, dermatoscópicos e histológicos compatíveis com AFF. As pacientes foram tratadas e não apresentaram progressão das lesões no seguimento clínico. Ambas tinham história prévia de aplicação única de toxina botulínica (Botox® - Allergan, Irvine, CA, USA). O presente estudo aborda uma possível relação entre AFF e a aplicação de toxina botulínica e apresenta estudos que suspeitam dessa relação. ●

REFERÊNCIAS:

1. Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):770-4.
2. Dawn G, Holmes SC, Moffat D, Munro CS. Post-menopausal frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(1):43-5.
3. Crisóstomo MR, Crisóstomo MCC, Crisóstomo MGR, Gondim VJT, CrisóstomoMR, Benevides NA. Perda pilosa por líquen plano pilar após transplante capilar: relato de dois casos e revisão da literatura. *Na Bras Dermatol*. 2011;86(2):359-62.
4. Donati A, Molina L, Doche I, Valente NS, Romiti R. Facial papules in frontal fibrosing alopecia: evidence of vellus follicle involvement. *Arch Dermatol*. 2011;147(12):1424-7.
5. Sperling LC, Cowper SE, Knopp EA. *An Atlas of Hair Pathology with Clinical Correlations*. 2nd ed. Florida: CRC Press; 2012.
6. Di Pietro A, Piraccini BM. Frontal alopecia after repeated botulinum toxin type A injections for forehead wrinkles: an underestimated entity? *Skin Appendage Disord*. 2016;2(1-2):67-9.
7. Persechino S, Lupi F, Di Vito E, Romano I, Persechino F, et al. Sclero-Atrophic Reaction after Botulinum Toxin Injection. *Clin Res Dermatol Open Access*. 2016;3(2):1-2.
8. Ramos PM, Anzai A, Duque-Estrada B, Farias DC, Melo DF, Mulinari-Brenner F, et al. Risk factors for frontal fibrosing alopecia: a case-control study in a multiracial population. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(3):712-8.
9. Chiang YZ, Tosti A, Chaudhry IH, Lyne L, Farjo B, Farjo N, et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):666-370.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Mariana Abdo de Almeida  ORCID 0000-0002-7080-689X

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; coleta, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação de pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Michele Maria Reis-Feroldi  ORCID 0000-0003-4900-3598

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

Marcia Lanzoni Alvarenga Lira  ORCID 0000-0002-1208-7911

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



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Fechamento de um grande defeito do dorso nasal por retalho de avanço crescente bilateral da região malar ao nariz

Closure of a large nasal dorsum defect using a bilateral crescent advancement flap from the malar region to the nose

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130017>

RESUMO

O fechamento de grandes defeitos no dorso nasal é um desafio para o dermatocirurgião. As alternativas para reparar o defeito são enxertos e alguns retalhos de pele, como o retalho de avanço crescente, que utiliza incisões em crescente no sulco nasolabial para acomodar o excesso de tecido. Esse retalho apresenta melhores resultados em defeito nas regiões lateral do nariz, alar e dobra nasolabial. Relatamos um grande defeito do dorso nasal em uma mulher de 65 anos, reconstruído com sucesso com o retalho de avanço crescente bilateral da região malar ao nariz. A paciente apresentou excelente resultado cosmético.

Palavras-chave: Dermatologia; Osso nasal; Retalhos Cirúrgicos

ABSTRACT

The closure of large defects on the nasal dorsum is a challenge for dermatologic surgeons. The alternatives to repair the defect are a skin graft and some forms of skin flaps. One particular defect closure technique is the crescentic advancement flap, which uses crescent incisions at the nasolabial fold to accommodate the excess tissue. This flap is best used if the defect is in the lateral nose, alar, and nasolabial fold. We report a large defect of the nasal dorsum in a 65-year-old woman that was successfully reconstructed using bilateral cheek-to-nose crescentic advancement flap. The patient showed excellent cosmetic and outcome.

Keywords: Dermatology; Nasal Bone; Surgical Flaps

Relato de caso

Autores:

Khairuddin Djawad¹

Idrianti Idrus¹

Airin Nurdin Mappewali¹

¹ Departamento de Dermatologia e Venereologia, Hasanuddin University, Makassar, Sulawesi do Sul, Indonésia.

Correspondência:

Khairuddin Djawad

Email: duddin@gmail.com

Data de Submissão: 27/03/2021

Decisão final: 04/06/2021

Fonte de financiamento: Não

Conflito de interesses: Não

Como citar este artigo: Djawad K, Idrus I, Mappewali NA. Fechamento de um grande defeito do dorso nasal por retalho de avanço crescente bilateral da região malar ao nariz. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210017.



INTRODUÇÃO

O retalho perialar em crescente foi introduzido pela primeira vez em 1955 para reparar defeitos do lábio superior. O princípio desse retalho é remover o tecido redundante em forma de lua crescente para permitir o movimento lateral que é seguido pelo retalho de avanço para cobrir o defeito. É uma variação de um retalho de avanço unilateral.¹ O benefício deste retalho é facilitar o fechamento do defeito com distorção mínima do tecido. Quando executado corretamente, pode alcançar simetria facial, resultados cosméticos superiores e cicatriz mínima.² O uso do retalho em crescente é útil para defeitos no lábio, asa nasal, sulco nasolabial, dorso nasal, parede lateral, sulco nasofacial e ao longo da região parietal.^{2,3} Embora o contorno da pele da parede lateral nasal e bochecha sejam semelhantes, o sulco nasofacial que junta essas duas subunidades cosméticas precisa ser mantido para atingir a estética ideal.

Relatamos um caso de um grande defeito causado pela remoção de carcinoma basocelular (CBC) no dorso nasal que se estendeu para a parede lateral do nariz.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 65 anos apresentava defeito de 2,5 cm no dorso nasal estendendo-se até as paredes laterais devido à remoção de CBC. O exame histopatológico confirmou que todas as margens estavam livres de tumor. O desenho do retalho foi realizado antes da anestesia local com anestesia de dois níveis com base na técnica do Prof. Lawrence Field.⁴ Após a anestesia local, foi feita uma incisão em forma de triângulo justaposto conforme as marcas previamente desenhadas (Figura 1). A demarcação foi fundamental para evitar distorção dos marcos anatômicos resultantes da infiltração da anestesia. Foi necessário remover a pele superior ao defeito para evitar a sobra de tecido e consequente formação de “orelha de cachorro”.

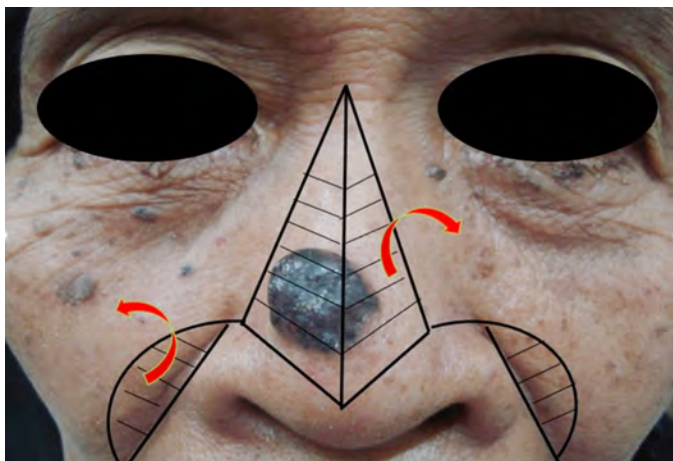


FIGURA 1: Demarcação da incisão



FIGURA 2: Antes da síntese total do retalho, foi realizado um avanço de teste, para checar a simetria e a precisão do fechamento

A incisão realizada bilateralmente a partir dos lados ínfero-mediais da base do triângulo. O comprimento da incisão era três vezes a distância entre a borda medial e a linha média, estendendo-se inferiormente ao longo do sulco alar até o sulco nasolabial (Figura 2).^{5,6} Foi realizada dissecação roma subcutânea ao nível aponeurótico muscular superficial na região malar para facilitar a aproximação e reduzir o estresse na borda medial. Um teste do retalho de avanço foi feito para estimar a quantidade de tecido necessária para fazer a incisão em crescente (Figura 3).² Uma excisão em crescente foi realizada cuidadosamente para garantir a simetria do sulco nasolabial. Uma excisão excessiva pode levar a elevação alar, enquanto uma excisão insuficiente pode causar depressão. Ambos os retalhos foram elevados acima do nariz e avançados medialmente das regiões laterais ao nariz, formando um retalho de avanço crescente bilateral.³ Realizou-se o primeiro fechamento com o fio de sutura de maior diâmetro no defeito primário.⁶ A sutura realizada na linha média, sulco alar e sulco nasolabial de ambos os lados do defeito (Figura 4). Cada retalho foi suturado ao periósteo no sulco nasofacial, mantendo o contorno do sulco alar e da parede lateral do nariz.⁷ A hemostasia foi realizada durante todo o procedimento para auxiliar na visualização intraoperatória e evitar sangramento pós-operatório. As bordas da ferida foram fechadas com sutura monofilamentar 5.0.

A paciente apresentou boa recuperação estética e funcional após três meses (Figura 5).



FIGURA 3: Antes da síntese total do retalho realizado avanço de teste para checar a simetria e a precisão do fechamento



FIGURA 5: Resultado pós-operatório após 3 meses



FIGURA 4: Sutura posicionada na linha média, sulco alar e sulco nasolabial de ambos os lados do defeito

DISCUSSÃO

O fechamento de defeitos no dorso nasal ou parede lateral do nariz medindo mais de 2 cm geralmente tem opções limitadas. Algumas abordagens possíveis incluem retalho de rotação nasal dorsal, retalho bi-rômboico, retalho de Rintala, retalho

de Peng, retalho paramediano frontal em dois estágios e enxerto de pele de espessura total. No entanto, o resultado cosmético dos enxertos não será ideal se eles não forem colocados nas mesmas subunidades cosméticas. Um retalho paramediano da frente exige pelo menos dois estágios e, dadas as diferentes espessuras de pele fronte e dorso ou parede lateral nasal, apresenta risco potencial de incompatibilidade de tecido.⁷

Um retalho de avanço crescente bilateral deve ser considerado para grandes defeitos do nariz. O sucesso desse retalho depende da flacidez da pele ao redor, pois a tensão na borda da ferida pode causar isquemia e necrose. O retalho crescente é uma modificação do retalho de avanço de Burrow,⁶ em que uma excisão em forma de meia-lua, em vez de um triângulo, é usada para corrigir redundâncias de tecido. As suturas são então fixadas no sulco alar ou sulco nasolabial.⁵ Os locais de defeito ideais para esta técnica são o sulco nasofacial e o sulco alar lateral. A colocação de suturas nessas linhas anatômicas naturais permite o ocultamento ideal da cicatriz. Defeitos que cruzam o sulco nasolabial podem causar deformidade estética do limite nasolabial natural. Pacientes com sulco nasolabial proeminente podem até desenvolver ponte após o fechamento do defeito. Além disso, defeitos localizados abaixo do sulco nasolabial podem potencialmente causar retração labial e assimetria do sulco nasolabial. Desta forma, ambos os lados do retalho foram suturados ao perióstio no sulco nasofacial para manter o contorno do sulco alar e sulco nasofacial.⁷ Ainda, a sutura medial foi feita diretamente na linha média nasal para camuflar a sutura.

O retalho de avanço crescente bilateral é uma boa opção para reparar defeitos grandes do dorso nasal com ampla relação altura-largura ou defeitos com bordas curvas.¹ Portanto, esta técnica é adequada para defeitos acima da ponta nasal com localização relativa na linha média, dorso e parede lateral nasal. Este

retalho de avanço crescente da região malar ao nariz de estágio único foi vantajoso para evitar a morbidade frequentemente associada a reparos em múltiplos estágios e preservar a simetria facial.⁸ O uso de retalho de avanço em crescente bilateral da região malar ao nariz foi relatado em um caso de grande defeito simétrico no dorso nasal.⁵ Essa técnica também foi usada com sucesso em uma lesão assimétrica acima da ponta nasal, colocando linhas de incisão na junção entre a ponta nasal e as subunidades cosméticas do sulco alar.⁹

No caso relatado, reconstruímos com sucesso um grande defeito no dorso nasal com resultados estéticos e funcionais satisfatórios e sem complicações significativas. Os fatores que desempenharam um papel central no sucesso da reconstrução deste caso foram excisão da “orelha de cachorro” na parte superior do defeito, incisão em crescente executada corretamente em ambos os sulcos nasolabiais, sutura chave para o periósteo no sulco nasofacial e colocação das suturas na linha média nasal. ●

REFERÊNCIAS

1. Kruter L, Rohrer T. Advancement flaps. *Dermatol Surg.* 2015;41(Suppl 10):S239-S46.
2. Mellette Jr JR, Harrington AC. Applications of the crescentic advancement flap. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17(5):447-54.
3. Goldman G, Dzubow L, Yelverton C. *Facial Flap Surgery.* New York: Mc Graw Hill; 2012.
4. Howe NM, Chen DL, Holmes TE. Crescentic Modification to Island Pedicle Rotation Flaps for Defects of the Distal Nose. *Dermatologic Surgery.* 2019;45(9):1163-70.
5. Holmes TE. Crescentic apical triangle island pedicle flap for repair of the medial upper lip. *Dermatologic Surgery.* 2013;39(5):784-8.
6. Field LM. Bilevel anesthesia and blunt dissection: rapid and safe surgery. *Dermatologic surgery.* 2001;27(11):989-91.
7. Nakhla TN, Horowitz MK, Schwartz RM. Malar butterfly flap: Bilateral melolabial advancement for large dorsal nasal defects. *Dermatologic surgery.* 2009;35(2):253-6.
8. Yoo SS, Miller SJ. The crescentic advancement flap revisited. *Dermatologic surgery.* 2003;29(8):856-8.
9. mith JM, Orseth ML, Nijhawan RI. Reconstruction of Large Nasal Dorsum Defects. *Dermatologic Surgery.* 2018;44(12):1607-10.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTORES:

Khairuddin Djawad  ORCID 0000-0002-4569-6385

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.

Idrianti Idrus  ORCID 0000-0003-2868-6289

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

Airin Nurdin Mappewali  ORCID 0000-0001-6122-4866

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



Histiocitoma fibroso maligno no tornozelo: relato de caso

Malignant fibrous histiocytoma in ankle: case report

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130028>

RESUMO

Histiocitoma fibroso maligno (MFH) ou sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS) é um sarcoma moderadamente agressivo, capaz de invadir estruturas adjacentes. Trata-se de neoplasia mesenquimal que predomina em homens entre a sexta e sétima décadas de vida. Localiza-se, principalmente, nos membros inferiores, podendo acometer cabeça e pescoço, tronco e retroperitônio, com tendência à recorrência e à metástase local. O presente relato tem como objetivo apresentar um caso de MFH no tornozelo de uma mulher de 49 anos, com invasão óssea adjacente, que evoluiu com amputação transtibial. São abordados aspectos clínicos, radiológicos, histopatológicos e terapêuticos, salientando-se a importância do diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Amputação; Histiocitoma fibroso maligno; Sarcoma

ABSTRACT

Malignant fibrous histiocytoma (MFH) or undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) is a sarcoma capable of invading adjacent structures. It is a mesenchymal neoplasia that predominates in men between the sixth and seventh decades of life. It is located mainly in the lower limbs and may affect the head and neck, trunk, and retroperitoneum, presenting a tendency to recurrence and local metastasis. This report aims to present a case of MFH in the ankle of a 49-year-old woman with an adjacent bone invasion, which evolved with transtibial amputation. Clinical, radiological, histopathological, and therapeutic aspects were addressed, highlighting the importance of early diagnosis.

Keywords: Amputation; Malignant fibrous histiocytoma; Sarcoma

Relato de caso

Autores:

Helio Amante Miot¹
Cesar Augusto Zago Ferreira¹
Ana Claudia Athanasio Shwetz¹
Luciane Donida Miot¹
Gabriela Roncada Haddad¹

¹ Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho,
Departamento de Doenças
Infecciosas, Dermatologia,
Botucatu, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Helio Amante Miot
Email: helio.a.miot@unesp.br /
cazferreira@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 09/04/2021

Decisão Final: 04/06/2021

Como citar este artigo:

Miot HA, Ferreira CAZ, Shwetz ACA, Miot LD, Haddad GR. Histiocitoma fibroso maligno em tornozelo: relato de caso. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210028.



INTRODUÇÃO

Histiocitoma fibroso maligno (MFH) foi descrito por O'Brian e Staut em 1964¹, caracterizando-se por neoplasia mesenquimal de alto grau, composta por fibroblastos, miofibroblastos e histiócitos.² Predomina entre a sexta e sétima décadas de vida e em homens (2/3 dos casos).^{3,4}

Acomete, principalmente, os membros inferiores, sendo o fêmur distal, fíbula proximal e fêmur proximal² as topografias mais frequentes, apesar de ocorrer também em: pulmão, rim, bexiga, vias deferentes, coração, aorta, estômago, intestino delgado, órbita, sistema nervoso central, medula espinhal, seios da face, cavidades nasais e oral.⁵

O MFH é associado a doenças hematopoiéticas (linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiplo e histiocitose maligna) ou decorrente de radiação, fratura, osteonecrose, doença de Paget, fibroma não ossificante ou displasia fibrosa, sendo, nesses casos, mais agressivo.⁵

Apresenta comportamento moderadamente agressivo, capaz de invadir tecidos moles adjacentes, sistema esquelético e retroperitônio. O principal fator prognóstico é o estágio clínico do tumor, definido pelo grau de diferenciação, tamanho e presença de metástases à distância. Ainda, subtipo histológico, local anatômico, profundidade do tumor e tratamento realizado também influenciam o prognóstico.⁶

RELATO DO CASO

Mulher, 49 anos, negra, dona de casa, apresentava tumoração friável, com superfície sangrante, consistência fibrosa, aderida, de contorno definido, localizada no maléolo lateral direito, medindo 7,0x5,5cm, de crescimento progressivo nos últimos nove meses (Figuras 1 a 3). Referia episódios de sangramento associados à dor local. Procurou assistência médica, sendo tratada como infecção bacteriana, com antibioticoterapia, sem melhora.

Apresentava como antecedentes: trombose de veia porta, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial. Não foram identificados linfadenopatias, visceromegalias ou linfedema. Os diagnósticos aventados foram melanoma amelanótico, sarcoma e carcinoma de Merkel.

O exame histopatológico revelou neoplasia mesenquimal ulcerada, composta de células fusiformes e epitelioides, com pleomorfismo nuclear e atividade mitótica acentuada (Figuras 4 e 5), caracterizando MFH, de alto grau histológico. O painel imuno-histoquímico do tumor mostrou positividade para CD68 (Figura 6) e negatividade para p63, AE1/E3, CK5/6, MELANA, CD34, AML e S100, SOX-10.

Os exames bioquímicos gerais foram normais, porém, à ressonância nuclear magnética, foi evidenciada a invasão da fíbula distal (Figura 7).

O conjunto de achados histopatológicos, imunofenotípicos e de imagem são diagnósticos de histiocitoma fibroso maligno (profundo)/sarcoma pleomórfico indiferenciado, estágio IIIA.



FIGURA 1: Histiocitoma fibroso maligno. Tumoração acima do maléolo lateral da perna direita



FIGURA 2: Tumoração de superfície fibrosa, aderida, com limites definidos e áreas friáveis

Em decorrência do acometimento ósseo e da irremediabilidade do tumor com preservação de estruturas profundas, optou-se pela amputação transtibial. A paciente se mantém em seguimento com a Oncologia há 11 meses, sem recidiva. Em decorrência da cardiopatia, foi contraindicada a quimioterapia adjuvante.



FIGURA 3: Detalhe da superfície lisa, com pápulas e nódulos friáveis

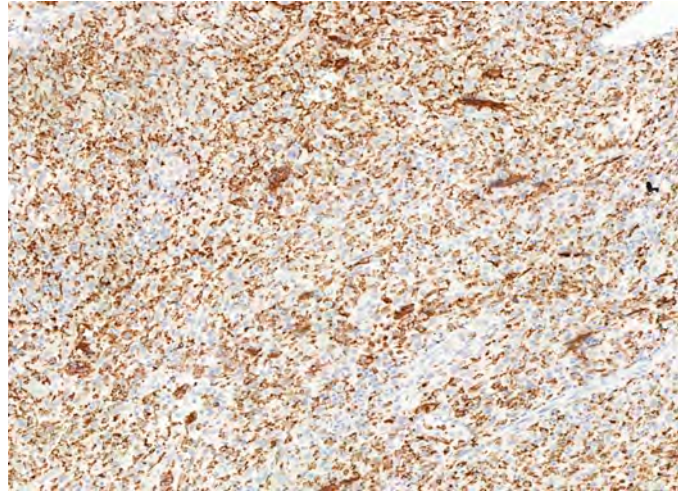


FIGURA 6: Coloração imuno-histoquímica. Imunomarcagem extensa pelo CD68 (histiócitos)

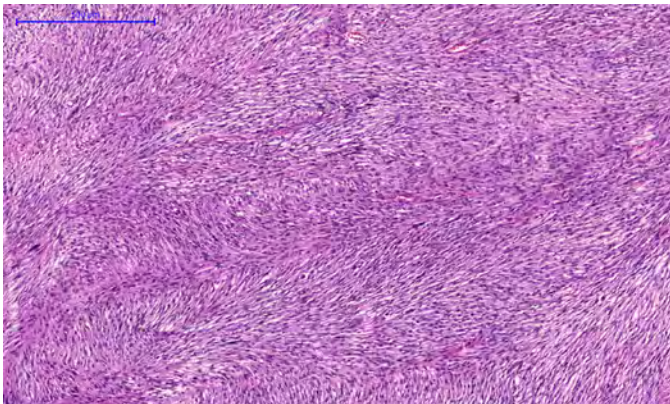


FIGURA 4: Histiocitoma fibroso maligno. Proliferação de células fusiformes, formando feixes curtos, em diferentes direções (Hamatoxilina & eosina, 25x)

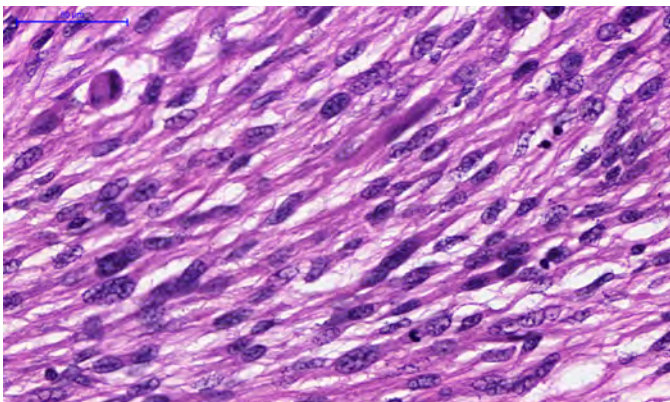


FIGURA 5: Detalhe dos feixes de células fusiformes com intenso pleomorfismo celular e atividade mitótica (hematoxilina & eosina, 100x)



FIGURA 7: Histiocitoma fibroso maligno. Imagem de ressonância nuclear magnética evidenciando massa vegetante com hipersinal, invadindo a porção distal da fíbula

DISCUSSÃO

Sarcomas de tecidos moles são neoplasias raras, contabilizando aproximadamente 1% dos cânceres sólidos em adultos, que representam um heterogêneo grupo de desordens decorrentes de tecido mesenquimal.⁷

Em 2003, Coindre descreveu uma nova classificação para sarcomas, baseado em critérios imuno-histoquímicos:⁸

- Sarcomas com imuno-histoquímica definitiva: rabdomiossarcomas, sarcoma epitelióide, sarcoma de células claras, tu-

mor desmoplásico de pequenas células redondas e tumores estromais gastrointestinais.

- Sarcomas com perfil imuno-histoquímico não específico: sarcoma de Ewing, leiomiossarcoma, tumor maligno da bainha do nervo periférico, dermatofibrossarcoma protuberans e fibroblastoma de células gigantes, condrossarcoma mixoide extraesquelético, lipossarcomas e sarcoma alveolar de partes moles.

- Sarcomas com imuno-histoquímica não específica (não exibem marcadores específicos): sarcomas mal diferenciados, como fibrossarcoma, mixofibrossarcoma e histiocitoma fibroso maligno. Nesses casos, a imuno-histoquímica é útil para excluir outros tumores não mesenquimais.

O sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS) pode ser dividido entre os subtipos superficial e profundo, também chamados fibroxantoma atípico (AFX) e histiocitoma fibroso maligno (MFH), respectivamente. A distinção entre as entidades é fundamental para prever a agressividade local/regional do tumor e o seu prognóstico.^{9,10}

Neste relato, o MFH ocorreu no tornozelo de uma mulher, adulta, entretanto esses tumores predominam em homens, maiores de 50 anos.⁴ Tipicamente, apresenta-se como tumoração indolor, de crescimento rápido, havendo relatos de lesões unicamente subcutâneas.¹¹

O diagnóstico do UPS requer a diferenciação histopatológica de tumores, como: melanoma, carcinoma de células escamosas, angiossarcoma, leiomiossarcoma e outras neoplasias indiferenciadas.^{12,13}

O MFH é reconhecido como um grupo heterogêneo de tumores que compartilham um fenótipo comum, sendo necessários imuno-histoquímica, microscopia eletrônica ou estudos moleculares para melhor caracterização.¹⁴

A histopatologia revela células fusiformes pleomórficas dispostas em feixes comuns, padrão estoriforme, podendo ser encontrados histiócitos multinucleados, infiltrados em derme profunda e tecido celular subcutâneo.^{15,16}

O MFH apresenta imunorreatividade para vimentina e CD68 (marcador histiocítico).^{17,18} S100, desmina, S-100 e HMB-45 são anticorpos encontrados no lipossarcoma ou nervo periférico maligno, tumor de bainha, rabdomiossarcoma e melanoma maligno, respectivamente, ao passo que CD34 mostra

reatividade em angiossarcomas.^{15,16}

Ressonância magnética é a modalidade de imagem de escolha para avaliação de sarcomas de tecidos moles, especialmente para determinar a extensão local da lesão. Ao exame, o MFH mostra um padrão heterogêneo hiperdenso em imagens ponderadas em T2 e isodense aos músculos em imagens ponderadas em T1.¹⁹

A excisão ampla (margem ≥ 2 cm) é a abordagem recomendada. Contudo, dependendo da topografia, há limitação pela proximidade com estruturas nobres¹⁴, havendo indicação de cirurgia micrográfica.^{6,20}

Altas taxas de recorrência local são relatadas em pacientes submetidos à excisão cirúrgica (19 a 66%).²⁰⁻²² Neste caso, a lesão foi totalmente removida e, devido a comorbidades, optou-se por não realizar quimioterapia adjuvante.

Um estudo realizado com 167 pacientes identificou entre pacientes tratados com ressecção marginal que 66% apresentaram recorrência local, contrapondo-se a 27% dos submetidos à ressecção ampla (margem ≥ 3 cm).²³

Radioterapia pode ser útil como um tratamento adjuvante, sendo empregado um campo de radiação abrangendo o local do tumor e 5cm ao redor, com doses que variam entre 50 e 65 Gray. Entretanto, o impacto geral na recorrência e sobrevida não é completamente definido.²⁴

Quimioterapia é tipicamente empregada para doenças generalizadas, porém com prognósticos pouco expressivos.^{25,26} Atualmente, estudos com imunobiológicos em pacientes com doenças avançadas estão em fase clínica, como é o caso de ipilimumabe (anti-CTLA-4), em 33 crianças e adultos jovens, e sunitinibe (oral multi-kinase inibitor) em 48 adultos jovens com sarcoma irresssecável ou metastático.²⁷

CONCLUSÃO

O MFH apresenta clínica indistinguível de outras entidades, sendo caracterizado principalmente pelo comportamento agressivo de crescimento. O presente relato de caso objetivou salientar suas principais características e a importância da suspeição diagnóstica pelo dermatologista e do tratamento precoce, a fim de se evitarem desfechos desfavoráveis. ●

REFERÊNCIAS

- O'Brien JE, Stout A P. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer*. 1964;17:1445-55.
- Pobirci DD, Bogdan F, Pobirci O, Petcu CA, Roşca E. Study of malignant fibrous histiocytoma: clinical, statistic and histopatological interrelation. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1 Suppl):385-8.
- Marcet S. Atypical fibroxanthoma/malignant fibrous histiocytoma. *Dermatol Ther*. 2008;21(6):424-7.
- Clark DW, Moore BA, Patel SR, Guadagnolo BA, Roberts DB, Sturgis EM. Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck region. *Head Neck*. 2011;33(3):303-8.
- Amjad M, Bari A. Malignant fibrous histiocytoma: an uncommon soft tissue sarcoma. *J Pakistan Assoc Dermatol*. 2009;19(4):243-6
- Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(4):656-9.
- Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005;353(7):701-11.
- Coindre JM. Immunohistochemistry in the diagnosis of soft tissue tumours. *Histopathology*. 2003;43(1):1-16.
- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2-11.
- Henderson MT, Hollmig ST. Malignant fibrous histiocytoma: changing perceptions and management challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1335-41.
- Luzar B, Calonje E. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: a review. *J Cutan Pathol*. 2010;37(3):301-9.
- Pujani M, Hassan MJ, Jetley S. Atypical fibroxanthoma in a young female misdiagnosed clinically as a malignant melanoma - An unusual presentation. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(4):1027.
- Deyrup AT, Haydon RC, Huo D, Ishikawa A, Peabody TD, He TC, et al. Myoid differentiation and prognosis in adult pleomorphic sarcomas of the 203 extremity: an analysis of 92 cases. *Cancer*. 2003;98(4):805-13.
- Vassiliou A, Vlastarakos PV, Manolopoulos L, Yiotakis I, Voros D, Carvouni E, et al. Metastatic sarcoma of the tongue: pleomorphic malignant fibrous histiocytoma and literature review. *J Rhinol Otol*. 2014;2(1):10-3.
- Winchester D, Lehman J, Tello T, Chimato N, Hocker T, Kim S, et al. Undifferentiated pleomorphic sarcoma: factors predictive of adverse outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):853-9.
- Al-Agha OM, Igbokwe AA. Malignant fibrous histiocytoma: between the past and the present. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(6):1030-5.
- Dei Tos AP. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? *Histopathology*. 2006;48(1):51-62.
- Park SW, Kim HJ, Lee JH, Ko YH. Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):71-6.
- Brown MD, Swanson NA. Treatment of malignant fibrous histiocytoma and atypical fibroxanthomas with micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(12):1287-92.
- Iorizzo LJ, Brown MD. Atypical fibroxanthoma: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2011;37(2):146-57.
- Peiper M, Zurakowski D, Knoefel WT, Izbicki JR. Malignant fibrous histiocytoma of the extremities and trunk: an institutional review. *Surgery*. 2004;135(1):59-66.
- Kearney MM, Soule EH, Ivins JC. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 167 cases. *Cancer*. 1980;45(1):167-78.
- Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, Simon M, Rubin SJ, Samuels B, et al. Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(4):977-85.
- Marchese R, Bufo P, Carrieri G, Bove G. Malignant fibrous histiocytoma of the kidney treated with nephrectomy and adjuvant radiotherapy: a case report. *Case Report Med*. Epub 2010.
- Tarjan M, Cserni G, Szabo Z. Malignant fibrous histiocytoma of the kidney. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(6):518-20.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2011 Oct 3 - . Identifier NCT01445379, Phase I Study of Ipi- limumab (Anti-CTLA-4) in Children and Adolescents With Treatment-Resistant Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00556881>
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2006 Nov 17 - . Identifier NCT00400569, Phase II Study of Sunitinib Malate for Metastatic and/or Surgically Unresectable Soft Tissue Sarcoma. Available from: 240 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00400569>

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Helio Amante Miot  ORCID 0000-0002-2596-9294

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual no manejo propedêutico e/ou terapêutico dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito; preparação e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Cesar Augusto Zago Ferreira  ORCID 0000-0001-7299-1710

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

Ana Cláudia Athanasio Shwetz  ORCID 0000-0002-9373-5019

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

Luciane Donida Miot  ORCID 0000-0002-2388-7842

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual no manejo propedêutico e/ou terapêutico dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Gabriela Roncada Haddad  ORCID 0000-0002-7516-9586

Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual no manejo propedêutico e/ou terapêutico dos casos estudados; revisão crítica do manuscrito.



Lipoma gigante na mão: um desafio cirúrgico

Giant hand lipoma: a surgical challenge

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130009>

RESUMO

O lipoma é um tumor frequente dos tecidos moles e pode localizar-se em qualquer parte do corpo; no entanto, sua apresentação na mão é rara. São chamados gigantes quando excedem 5cm; nestes casos, o diagnóstico diferencial deve ser feito com lipossarcoma. Os lipomas devem ser caracterizados no pré-operatório com um exame de imagem, e seu tratamento é cirúrgico. Apresentamos o caso de uma paciente com um lipoma gigante da mão dominante, tratada com sucesso com uma abordagem cirúrgica modificada de Bruner.

Palavras-chave: Lipoma; Lipossarcoma; Neoplasias lipomatosas; Lipoma gigante na mão

ABSTRACT

Lipomas are frequent soft tissue tumors and can be found anywhere in the body; however, their location in hand is rare. They are called giants when they exceed 5 cm. In these cases, the differential diagnosis must be made with liposarcoma. These benign tumors must be characterized preoperatively with an imaging study, and their treatment is surgical. We present the case of a patient with a giant hand lipoma successfully treated with a modified Bruner incision approach.

Keywords: Lipoma; Liposarcoma; Neoplasms, adipose tissue; Hand

Relato de caso

Autores:

Katherine Santacoloma¹
Gabriella Mazzarone de Sá Barreto¹
Guillermo Loda¹
Marcela Duarte Benez Miller¹

¹ Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Katherine Santacoloma1
E-mail: ksantacoloma9@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 25/03/2021

Decisão final: 25/03/2021

Como citar este artigo: Almeida Santacoloma K, Barreto GMS, Loda G, Miller MDB. Lipoma gigante na mão: um desafio cirúrgico. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210009.



INTRODUÇÃO

Os lipomas são os tumores de tecido mole mais frequentes da população. São benignos e compostos por tecido adiposo. Eles podem apresentar-se em qualquer local do corpo, acometendo frequentemente os membros superiores, porém a localização na mão é rara.¹

São caracterizados por ter crescimento lento, ser indolores, móveis e de consistência fibroelástica. Podem ter localização subcutânea, intermuscular ou intramuscular.¹

Quando medem mais de 5cm em diâmetro, são considerados lipomas gigantes. Esta forma de apresentação é rara, especialmente quando localizada na mão. Nesse caso, esses tumores podem desempenhar papel de massa e causar limitação de função ou gerar sintomas, como parestesia, sendo necessária a abordagem cirúrgica. Da mesma forma, é importante descartar a degeneração maligna, geralmente rara, sendo seu principal representante o lipossarcoma.¹

Relatamos um caso de lipoma gigante localizado no dorso da mão dominante. A paciente apresentava limitação da função ao exercer funções diárias, sem outros sintomas. Descrevemos a abordagem cirúrgica bem-sucedida, realizada pela técnica modificada de Bruner.

RELATO DO CASO

Paciente de 62 anos, do sexo feminino, sem comorbidades, consultou o serviço de cirurgia dermatológica por apresentar tumefação na face dorsal da mão direita (mão dominante) estendendo-se para o dedo indicador, de crescimento progressivo ao longo do último ano. A paciente não apresentava dor, parestesias nem alteração na sensibilidade, mas apresentava limitação da mobilidade para suas atividades diárias. No exame físico, o tumor era de consistência amolecida, de superfície lisa e não aderido aos planos profundos, localizado no dorso da mão sobre o segundo e terceiro metacarpo até o segundo espaço interdigital e a falange proximal do dedo indicador, com um tamanho de 7x4cm (Figura 1). Foi realizada uma ultrassonografia que sugeriu lipoma.

Em relação à abordagem cirúrgica, primeiro foi demarcado o tumor, em seguida desenhou-se uma incisão em zigue-zague no dorso da mão e dedo indicador, seguindo-se os princípios cirúrgicos de Bruner (Figura 2). A anestesia foi regional para o bloqueio do nervo radial e, posteriormente, tumescente, para se obter uma hidrodissociação e proteção das estruturas tendinosas ao redor do tumor. A lesão foi cuidadosamente dissecada das bainhas do tendão e das estruturas neurovasculares, realizando-se uma exérese completa (Figuras 3a, 3b e 3c e Figuras 4a e 4b). O procedimento não apresentou intercorrências e foram preservadas a mobilidade e a sensibilidade da mão da paciente. O estudo histopatológico confirmou o diagnóstico de lipoma.

DISCUSSÃO

Os lipomas são tumores benignos formados por adipócitos maduros, responsáveis por aproximadamente 16% dos tumo-



FIGURA 1: Tumefação na face dorsal da mão direita estendendo-se para a falange proximal do dedo indicador



FIGURA 2: Marcação da abordagem cirúrgica modificada de Bruner

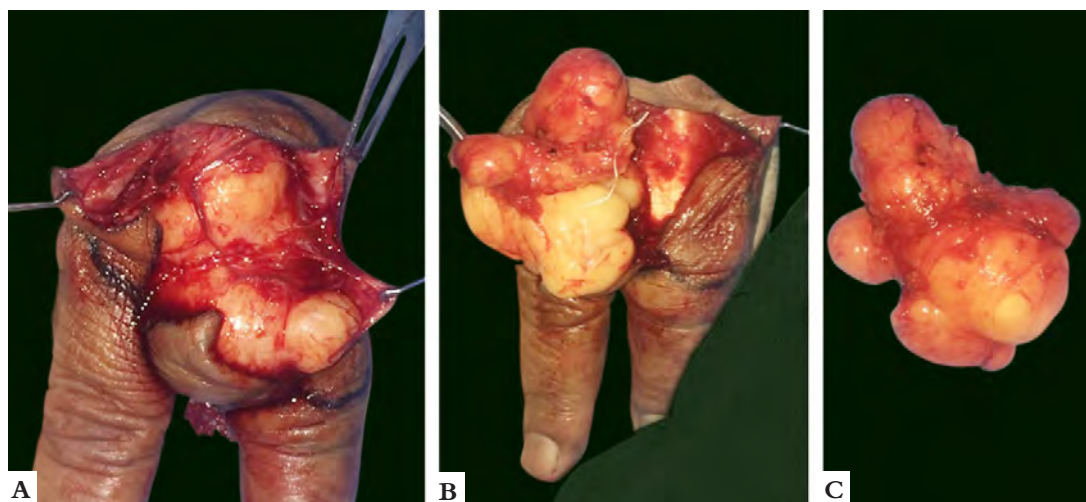


FIGURA 3: A, B e C - Imagens intraoperatórias do lipoma gigante no dorso da mão



FIGURA 4: A - Imagens do pós-operatório imediato e B - após quatro meses

res mesenquimais das partes moles. São os tumores mais comuns nos adultos com uma prevalência de 1% e podem localizar-se em qualquer parte do corpo em nível subcutâneo, intermuscular ou intramuscular, e, menos frequentemente, em órgãos internos.^{2,3,4}

Sua localização nas mãos é pouco frequente, em torno de 5%, prevalecendo na região tênar e hipotênar, sendo mais raro nas falanges, com 1% de prevalência. Os tumores benignos do tecido mole mais comuns na mão são o granuloma piogênico, cisto gangliônico, tumor de célula gigante de bainha tendinosa, hemangiomas e outros.^{2,3,4,5}

Clinicamente, os lipomas são nódulos subcutâneos firmes, flexíveis e relativamente móveis, de crescimento lento e assintomático, mas, quando têm um tamanho importante ou estão na mão, podem comprimir algum nervo e causar alterações na sensibilidade (parestesias e disestesias), ou também podem produzir alterações funcionais, como no caso dessa paciente que apresentava limitação na flexão do dedo indicador.^{3,4} Eles aparecem principalmente na quinta e sexta décadas de vida, como evidenciado na paciente.²

Por outro lado, a etiologia desses tumores é desconhecida, mas múltiplos fatores causais foram propostos, como fatores genéticos, traumáticos e metabólicos.^{2,4} Dentro dos fatores genéticos, os lipomas são mais comumente associados a translocações e rearranjos das regiões cromossômicas 12q13-q15 e 6p13q.^{4,6} Em relação aos fatores traumáticos, anteriormente se achava que era uma hérnia do tecido adiposo preexistente através da fáscia; posteriormente, surgiu a teoria de que fatores de crescimento, citocinas e outros mediadores inflamatórios liberados após trauma induzem a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, formando o tumor.⁶

Podem ser considerados sinais de malignidade o rápido crescimento, a dor, o tamanho grande (sendo considerado gigante, quando for maior que 5cm) ou a presença de invasão local para outras estruturas na ressonância magnética. Por isso, é muito importante fazer um estudo com imagem, tanto pelo planejamento da abordagem cirúrgica quanto para descartar malignidade, sendo o lipossarcoma seu principal diagnóstico diferencial.^{2,7}

Os estudos de imagem são diagnósticos em 71% dos casos, sendo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética o padrão-ouro.² Outras modalidades de baixo custo podem ser realizadas, como a radiografia e a ultrassonografia, tendo sido essa última realizada na paciente, demonstrando uma área hiperecoica circunscrita e homogênea. O ultrassom é diagnóstico na maioria dos casos, mas a sensibilidade da ressonância magnética é de 94%, além de demarcar a extensão anatômica da lesão e sua relação com estruturas importantes.^{4,7}

Em relação à cirurgia, primeiro foi demarcado o tumor, e a abordagem ocorreu segundo os princípios da técnica cirúrgi-

ca de Bruner, especial para as áreas de flexoextensão dos dedos, podendo se estender até a mão para evitar posterior limitação funcional com cicatrizes hipertróficas e contraturas. Bruner descreveu uma incisão volar em zigue-zague, em que os ângulos do retalho têm 90 graus ou mais e estão ao nível das pregas da articulação, garantindo que a incisão não atravesse as pregas.^{8,9} No caso dessa paciente, a técnica de Bruner foi modificada, a incisão em zigue-zague foi realizada em nível dorsal da mão e do dedo indicador, pela localização dorsal do tumor, sem atravessar a segunda articulação metacarpofalângica e com ângulos de 90 graus ou menos nos retalhos. Isso permitiu uma boa exposição do lipoma e das estruturas ao redor e manteve a vascularização e sensibilidade dos retalhos.

Com essa abordagem modificada de Bruner, foi possível fazer uma exérese completa do lipoma gigante, preservando a sensibilidade e motricidade da mão e conseguindo prevenir a síndrome compartimental. Depois de mais de um ano de seguimento, a paciente também não apresentou contraturas, cicatriz hipertrófica nem síndrome de dor regional complexa, as quais são possíveis complicações pós-cirúrgicas.^{2,4}

CONCLUSÃO

Os lipomas gigantes da mão são tumores raros, benignos, com um excelente prognóstico após uma excisão cirúrgica bem-sucedida, e com baixa recorrência. No entanto, a avaliação pré-operatória com imagem é importante para o planejamento da abordagem cirúrgica. A técnica de Bruner é uma estratégia interessante a ser considerada na região da mão por seus resultados funcionais e cosméticos satisfatórios. ●

REFERÊNCIAS

1. Kim KS, Lee H, Lim DS, Hwang JH, Lee SY. Giant lipoma in the hand: a case report. *Medicine*. 2019;98(52):e18434.
2. Ramirez-Montañó L, Pacheco-López R, Sastre-Ortiz N. Giant lipoma of the third finger of the hand. *SpringerPlus*. 2013;2(164):1-4.
3. Morales C, López-Mendoza J, Gargollo-Orvañanos C, Jiménez Y. Lipoma de la mano, clínica y quirúrgicamente un tumor menospreciado. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2011;37(4):349-53.
4. Enríquez-Merino J, Navarrete-Franco G, Nava-Estrada M, Espinosa-Villaseñor N. Lipoma en falange. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2016;25(1):24-6.
5. Irmak F, Basdelioglu K, Serhat SS, Sevim KZ, Yesilada AK. Benign soft tissue tumors of the hand: a retrospective review of 17-year experience. *Hand Microsurg*. 2018;7(2):88-92.
6. Nadar MM, Bartoli CR, Kasdan ML. Lipomas of the hand: a review and 13 patient case series. *E-plasty*. 2010;10:e66.
7. Mota FP, Díaz HFS, Hualda AL, Egea Gámez RM, García HV. Lipoma gigante bilobular en la mano: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Iberoam Cir Mano*. 2011;39(1):70-4.
8. Bruner JM. The zig-zag-volar-digital incision for flexor-tendon surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1967;40(6):571-4.
9. Hsu CS, Hentz VR, Yao J. Tumours of the hand. *Lancet Oncol*. 2007;8(2):157-66.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Katherine Santacoloma  ORCID 0000-0002-6645-7826

Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Gabriella Mazzarone de Sá Barreto  ORCID 0000-0002-6650-9737

Elaboração e redação do manuscrito.

Guillermo Loda  ORCID 0000-0003-0511-0025

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

Marcela Duarte Benez Miller  ORCID 0000-0003-0289-5656

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

Melanoma infantil: diagnóstico precoce pelo mapeamento corporal total em síndrome do nevo displásico

Infantile melanoma: early diagnosis by total body mapping in dysplastic nevus syndrome total em síndrome do nevo displásico

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130040>

RESUMO

O melanoma é uma neoplasia rara na população pediátrica, sendo ainda mais rara em crianças menores de 10 anos. O mapeamento corporal total constitui método não invasivo e de baixo custo, capaz de aumentar a acurácia diagnóstica na avaliação de lesões pigmentadas, principalmente em pacientes de alto risco. Relatamos um paciente de nove anos de idade com síndrome do nevo displásico, no qual uma lesão apresentou mudança sutil (assimetria de estruturas) no seguimento de seis meses. A exérese da lesão resultou em melanoma com Breslow 1mm e linfonodo-sentinel negativo. O mapeamento corporal total reduz o número de exéreses desnecessárias e permite o diagnóstico de melanomas em estágios iniciais e potencialmente curáveis, especialmente em crianças e pacientes com fatores de risco como síndrome do nevo displásico. O caso foi reportado devido à raridade da neoplasia na faixa etária e para demonstrar a importância da dermatoscopia digital seriada no diagnóstico precoce de melanoma nessa população.

Palavras-chave: Dermoscopia; Melanoma; Síndrome do nevo displásico

ABSTRACT

Melanoma is a rare neoplasm in the pediatric population, and it is even rarer in children under 10 years of age. Total body mapping constitutes a low-cost and non-invasive method that increases diagnostic accuracy in evaluating pigmented lesions, especially in high-risk patients. We reported the case of a 9-year boy with dysplastic nevus syndrome, in which one lesion presented a subtle change (asymmetry of structures) within a 6-months follow-up. Its excision resulted in melanoma with a Breslow thickness of 1 mm and a negative sentinel lymph node. Total body mapping reduces the number of unnecessary excisions. It allows diagnosis of melanomas in early and potentially curable stages, especially in children and patients with risk factors such as dysplastic nevus syndrome. We report this case due to the rarity of the neoplasia in this age group and also to demonstrate the importance of sequential digital dermoscopy in early diagnosis of melanoma in this population.

Keywords: Dermoscopy; Melanoma; Dysplastic nevus syndrome

Relato de Caso

Autores:

Priscila Neri Lacerda¹
Maria Estela Bellini Ribeiro¹
Izabelle Ferreira da Silva Mazeto¹
Vinícius de Souza¹
Hélio Amante Miot¹

¹ Universidade Estadual Paulista, Departamento de Dermatologia e Radioterapia, Botucatu (SP), Brasil.

Correspondência:

Priscila Neri Lacerda
Email: priscilanlacerda@hotmail.com
ou priscilanlacerda@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 30/04/2021

Decisão final: 18/08/2021

Como citar este artigo:

Lacerda PN, Ribeiro MEB, Mazeto IFS, Souza V, Miot HA. Melanoma infantil: diagnóstico precoce pelo mapeamento corporal total em síndrome do nevo displásico. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210040.

INTRODUÇÃO

Melanoma apresenta-se como a segunda principal causa de neoplasia em adolescentes e adultos jovens, e sua incidência aumenta significativamente com a idade, sendo, porém, extremamente raro em crianças.¹

As interações entre exposição solar, desenvolvimento de nevos e história familiar são os principais determinantes do desenvolvimento do melanoma durante as primeiras décadas de vida.^{1,2} Fatores predisponentes, como nevos melanocíticos congênitos gigantes, xeroderma pigmentoso ou mutações genéticas, foram relatados em raros casos de melanoma infantil.^{1,2}

O reconhecimento precoce é fundamental para prevenir a progressão da doença e, portanto, um alto índice de suspeita é necessário na avaliação de crianças.^{1,3} O exame dermatoscópico é importante para visualizar as características morfológicas das lesões pigmentadas e para diferenciar o melanoma de nevos melanocíticos.³ No entanto, melanomas precoces podem mostrar sinais extremamente discretos ou ausentes à dermatoscopia no primeiro exame, sendo apenas detectados por meio de alterações morfológicas ao longo do seguimento.³ Dessa forma, o mapeamento corporal é capaz de detectar melanomas incipientes.³

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, nove anos de idade, caucasóide, foi encaminhado para o Serviço de Dermatologia há dois anos para seguimento de múltiplos nevos melanocíticos. Nega história familiar ou pessoal de melanoma.

Durante o acompanhamento inicial, apresentava à dermatoscopia identidade névica com áreas homogêneas sem estrutura, hiperpigmentadas, de localização mais centralizada (Figuras 1-3). Foi realizada exérese, cujo histopatológico foi

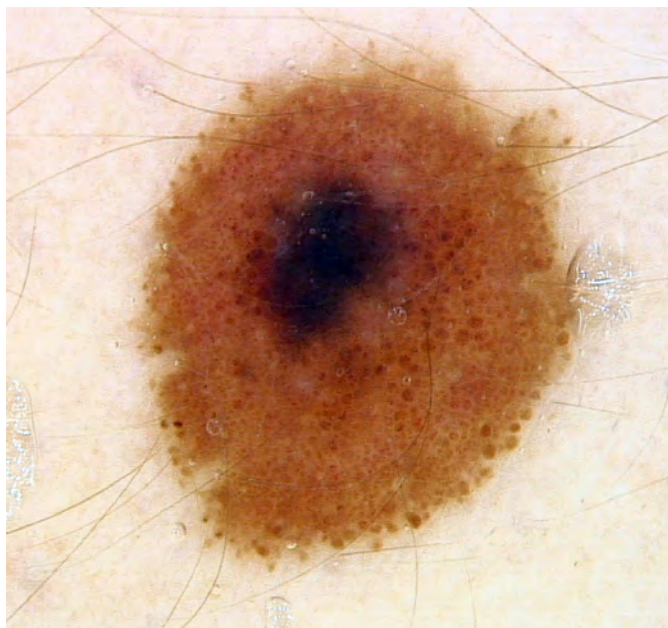


FIGURA 2: Dermatoscopia de lesão torácica com aumento de 20x. Lesão circular, com padrão globular homogêneo com hiperpigmentação central (tipo em ovo frito)

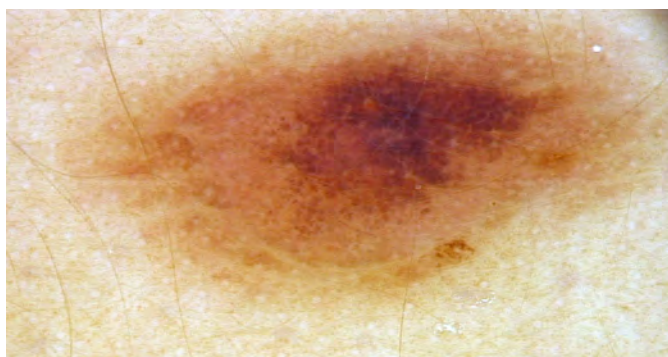


FIGURA 3: Dermatoscopia de lesão lombar evidenciando lesão elipsoide com padrão homogêneo, simétrico e hiperpigmentação central (aumento de 20x)



FIGURA 1: Dermatoscopia de lesão lombar com aumento de 20x. Lesão elipsoide, com padrão globular homogêneo com hiperpigmentação central (tipo em ovo frito)

compatível com nevo displásico, e o paciente encaminhado para acompanhamento com mapeamento corporal digital seriado.

No seguimento, apresentou evolução de lesão no dorso inferior, que inicialmente apresentava características semelhantes à sua identidade névica, com padrão globular homogêneo e área central sem estrutura hiperpigmentada (Figuras 4 e 5).

Após seis meses, evidenciaram-se borrão pigmentado excêntrico e vasos atípicos centrais nessa lesão (Figura 6). Foi realizada exérese, cujo exame histopatológico revelou melanoma em fase vertical de crescimento, Breslow 1,0mm, sem ulceração, mitoses ou invasão perineural. Realizada ampliação de margens da lesão e pesquisa de linfonodo-sentinela, que resultaram negativas para neoplasia.



FIGURA 4: Fotografia panorâmica da região dorsal, sem novas lesões em comparação ao exame anterior (há seis meses)

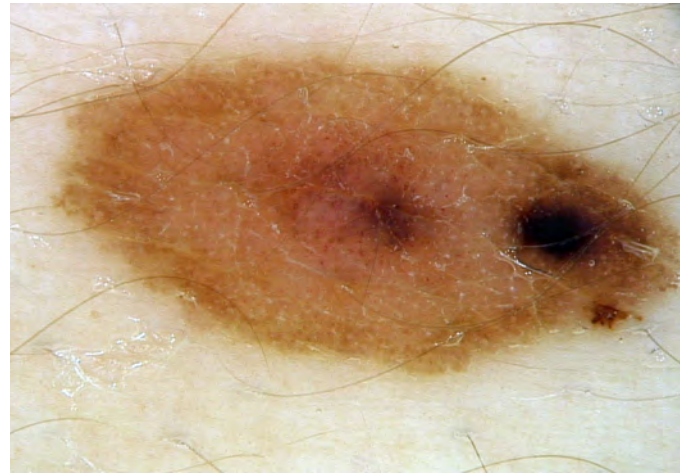


FIGURA 6: Dermatoscopia de lesão dorsal inferior evidenciando lesão elipsoide com padrão homogêneo e hiperpigmentação assimétrica, com rede atípica focal rudimentar, surgida após seis meses de seguimento (aumento de 20x)

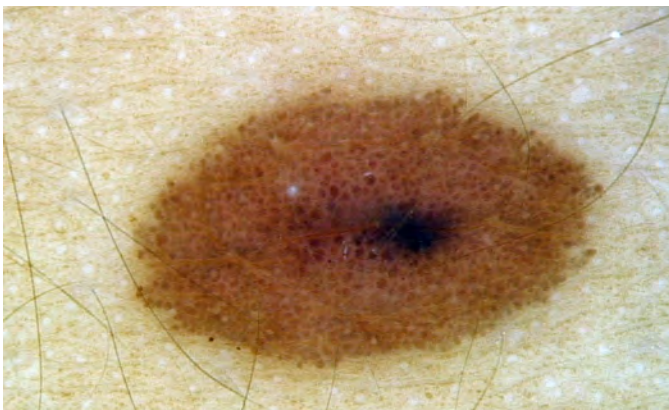


FIGURA 5: Dermatoscopia de lesão dorsal inferior, seis meses antes do diagnóstico do melanoma, evidenciando lesão elipsoide, com padrão globular homogêneo com hiperpigmentação central (tipo em ovo frito), consistente com a identidade névica do paciente (aumento de 20x)

DISCUSSÃO

Melanoma é a neoplasia cutânea mais comum em crianças apesar de extremamente raro nesta população, sendo ainda mais raro em menores de 10 anos. O diagnóstico costuma ser difícil e tardio devido à sua raridade nessa faixa etária.^{3,4}

Em comparação a adultos, as crianças apresentam lesões primárias mais espessas, frequentemente nodulares e amelanóticas, com estruturas vasculares ou crisálidas atípicas, evidenciadas apenas pela dermatoscopia, além de não atenderem aos critérios tradicionais do ABCDE.^{4,5} Ademais, em contraste com o melano-

noma adulto, uma proporção significativa de neoplasias surge de nevo preexistente (80%), sendo o acompanhamento regular das lesões imprescindível para o diagnóstico precoce.^{4,5,6}

O mapeamento corporal ou dermatoscopia digital sequencial apresenta-se como um método de baixo custo e não invasivo, capaz de aumentar a precisão do diagnóstico na avaliação de lesões cutâneas pigmentadas.⁷ O exame baseia-se na análise de imagens dermatoscópicas digitais sequenciadas ao longo do tempo para encontrar critérios dinâmicos específicos que indiquem mudança no comportamento biológico da lesão.^{7,8} Dessa forma, o mapeamento corporal reduz o número de excisões desnecessárias e permite o diagnóstico precoce de melanomas em estágios iniciais e potencialmente curáveis.^{7,8}

A importância do exame encontra-se principalmente em jovens, em que diversas lesões pigmentadas não apresentam características típicas à dermatoscopia inicial.^{6,7,8} Assim, ao comparar a mesma lesão em diferentes momentos, a dermatoscopia digital seriada permite detectar precocemente alterações sutis que podem sugerir o diagnóstico de melanoma.^{8,9}

A identidade névica do paciente relatado é composta por diversas lesões displásicas com características dermatoscópicas muito semelhantes ou até mais atípicas do que a lesão na qual foi diagnosticado melanoma, tornando ainda mais difícil o diagnóstico precoce.

Em conclusão, este caso ratifica a importância do mapeamento corporal seriado como ferramenta fundamental para o diagnóstico precoce de melanoma incipiente nesta população. ●

REFERÊNCIAS:

1. Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther.* 2017;8:39-45.
2. Pappo AS. Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer.* 2003;39(18):2651-61.
3. Brandão FV, Rezze GG, Canosa JM. The contribution of total body mapping and digital dermoscopy for the early diagnosis of melanoma. *Surg Cosmet Dermatol.* 2021;4(4):364-6.
4. Neves JM, Duarte B, Lopes MJP. Melanoma em idade pediátrica: epidemiologia, patogênese, diagnóstico e tratamento. *SPDV.* 2020;78(2):107-13.
5. Brecht IB, De Paoli A, Bisogno G, Orbach D, Schneider DT, Leiter U, et al. Pediatric patients with cutaneous melanoma: a european study. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e26974.
6. Merkel EA, Mohan LS, Shi K, Panah E, Zhang B, Gerami P. Paediatric melanoma: clinical update, genetic basis, and advances in diagnosis. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019;3(9):646-54.
7. Tschandl P. Sequential digital dermatoscopic imaging of patients with multiple atypical nevi. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(3):231-7.
8. Gadens GA. Lack of compliance: a challenge for digital dermoscopy follow-up. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):242-4.
9. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol.* 2006;142(9):1113-9.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Priscila Neri Lacerda  ORCID 0000-0001-8100-5978

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

Maria Estela Bellini Ribeiro  ORCID 0000-0002-4116-244X

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

Izabelle Ferreira da Silva Mazeto  ORCID 0000-0003-2325-8701

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

Vinícius de Souza  ORCID 0000-0002-4971-0439

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Hélio Amante Miot  ORCID 0000-0002-2596-9294

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.



Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Melanoma primário de mucosa oral: relato de caso

Primary oral mucosal melanoma: case report

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130029>

RESUMO

O melanoma de mucosa oral (MMO) representa de 0,2 a 8% dos casos de melanoma. Acomete, principalmente, palato e gengiva de pacientes entre 40 e 70 anos. Inicialmente é assintomático, contribuindo para o diagnóstico tardio e prognóstico reservado. O tratamento de escolha consiste na ressecção cirúrgica, podendo ser utilizadas radioterapia e quimioterapia adjuvantes. Relatamos um caso em paciente de 80 anos do sexo masculino, com melanoma primário na gengiva e palato duro, que foi submetido à ressecção tumoral seguida de reconstrução de palato. Ressaltamos a importância do exame físico completo e da busca ativa por lesões na mucosa oral para diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Melanoma; Mucosa bucal; Palato

ABSTRACT

Oral mucosa melanoma (OMM) represents 0.2% to 8% of melanoma cases. It mainly affects the palate and gums of patients between 40 and 70 years old. It is initially asymptomatic, contributing to late diagnosis and poor prognosis. The treatment of choice consists of surgical resection, and adjuvant radiotherapy and chemotherapy may be used. We report a case in an 80-year-old male patient with primary gingival and hard palate melanoma who underwent tumor resection followed by palate reconstruction. We emphasize the importance of a complete physical examination and active search for lesions in the oral mucosa for early diagnosis.

Keywords: Melanoma; Mouth mucosa; Palate

Relato de Caso

Autores:

Carla Aguiar Andrade¹
Cláudia Cardoso de Macedo Oliveira¹
Eduardo Vinícius Mendes Roncada¹
Diogo Gonçalves Ribeiro²

- ¹ Hospital Regional de Presidente Prudente, Departamento de Dermatologia, Presidente Prudente (SP), Brasil.
² Hospital Regional de Presidente Prudente, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Presidente Prudente (SP), Brasil.

Correspondência:

Carla Aguiar Andrade¹
Email: carlaaguiarandrade@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 13/04/2021

Decisão final: 15/07/2021

Como citar este artigo:

Andrade CA, Oliveira CCM, Roncada EVM, Ribeiro DG. Melanoma primário de mucosa oral: relato de caso. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210029.



INTRODUÇÃO

O melanoma é o terceiro tipo de câncer mais frequente na pele, porém é incomum na mucosa oral.^{1,2} Acomete, principalmente, indivíduos acima dos 40 anos de idade,^{3,4} com discreto predomínio no sexo masculino.^{5,6} Localiza-se, preferencialmente, no palato e na gengiva, com morfologia variada, inicialmente sem sintomas, resultando na diagnóstico tardio e prognóstico reservado.^{7,8} O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica, seguida ou não de dissecação do pescoço, com opção de quimioterapia ou radioterapia adjuvantes.^{9,10}

Apresentamos um caso de melanoma na mucosa oral e discutimos a respeito do diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico dessas lesões.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 80 anos de idade, pardo, foi encaminhado pelo dentista para avaliação de lesão pigmentada assintomática, com quatro meses de evolução, no palato duro e região superior da gengiva, à direita. Não fazia uso de próteses dentárias, negou etilismo e tabagismo.

A oroscopia revelou placa enegrecida no palato duro direito, medindo cerca de 1cm, com área ulcerada, acompanhada por lesões-satélites, e placa enegrecida na gengiva superior direita, com aproximadamente 2,5cm (Figuras 1 e 2). O exame clínico não apresentou outras lesões suspeitas nem linfonodos cervicais palpáveis. A tomografia computadorizada de crânio, pescoço, tórax, ultrassonografia de abdome e exames laboratoriais não mostraram achados significativos. Procedeu-se à biópsia incisional que apresentou neoplasia de crescimento infiltrativo,



FIGURA 1: Aspecto macroscópico de lesão em gengiva à direita



FIGURA 2: Aspecto macroscópico de lesões em palato

constituída por células anaplásicas, contendo grande quantidade de melanina nos citoplasmas, com intenso grau de pleomorfismo e atipias nucleares (Figura 3). O perfil imuno-histoquímico foi compatível com melanoma melanótico maligno infiltrativo com coloração positiva de HMB-45 e melan A (Figura 4).

O paciente foi submetido à ressecção de palato duro, fragmento de gengiva superior medial, dentes e processo alveolar superior à direita, seguida de reconstrução de palato, utilizando-se retalho de mucosa jugal direita (Figuras 5 e 6). O exame histopatológico da peça cirúrgica confirmou o diagnóstico prévio de melanoma maligno invasivo, com componente *in situ* presente e extenso na periferia da lesão, ulceração presente, invasão perineural e angiolinfática ausentes e margens cirúrgicas livres de neoplasia. Optou-se por não realizar ressecção de linfonodos cervicais e tratamento adjuvante. O paciente não apresentou sinais de recidiva nem disfunções associadas ao procedimento cirúrgico durante seguimento de 12 meses (Figura 7).

DISCUSSÃO

O melanoma de mucosa oral (MMO) resulta do crescimento descontrolado de melanócitos encontrados na camada basal da membrana mucosa oral.¹⁻³ É um tumor raro, representando apenas 0,2 a 8,0% de todos os melanomas e apenas 0,5% de malignidades orais,⁴⁻⁶ com relatos de prevalência em negros e japoneses.^{7,8} A maior incidência ocorre após os 40 anos, entre a quinta e sexta décadas de vida, com ligeira preponderância masculina.^{9,10} Estão localizados, em 80% dos casos, na mucosa do palato e gengiva, e, em 20% dos casos, em mucosa bucal, lábios, língua, base da boca e úvula.^{7,9,10} Sua etiologia é desconhecida, pois não está associado à exposição solar.^{1,7,8} Alguns fatores de risco foram relacionados, como traumas, lesões por próteses mal ajustadas e exposição ao álcool, formaldeído e tabaco por longos

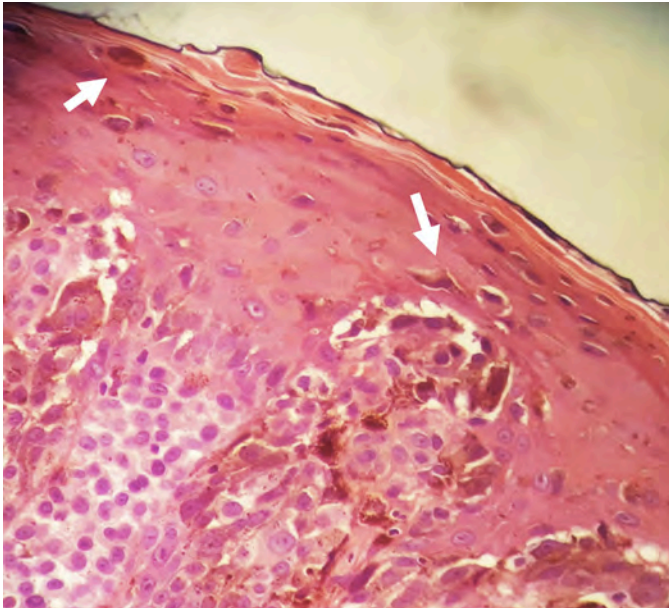


FIGURA 3: Células neoplásicas com nucléolos evidentes e vermelhos. Notar células neoplásicas infiltrando a epiderme (setas) (Hematoxilina & eosina, aumento de 400x)



FIGURA 5: Intraoperatório após ressecção do tumor

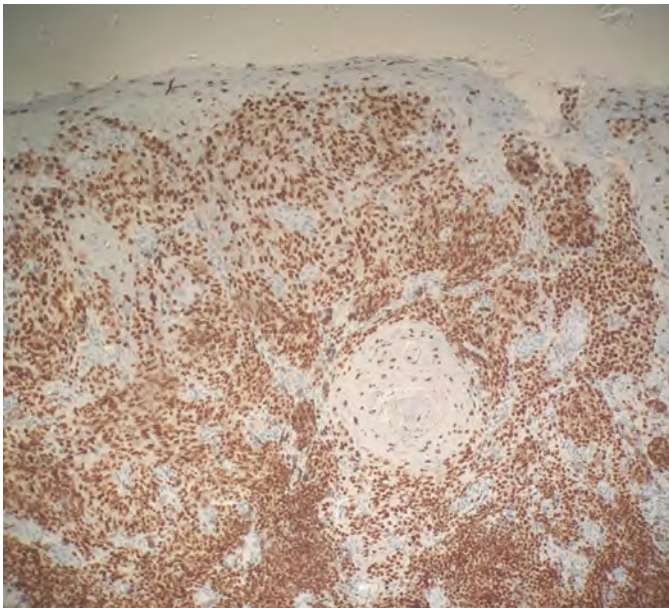


Figura 4: Células neoplásicas com citoplasma marcado com melan-A (aumento de 100x)

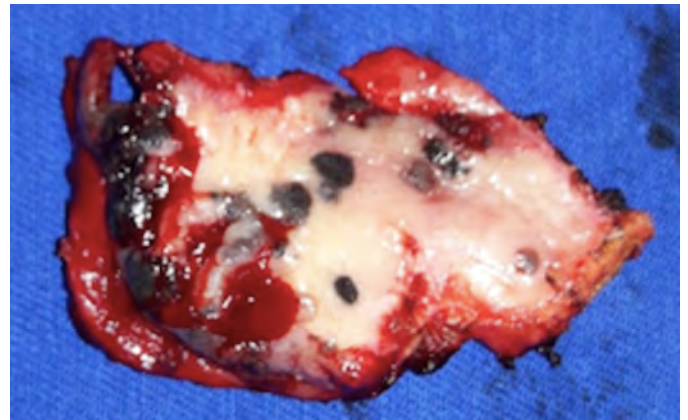


FIGURA 6: Peça cirúrgica ressecada

períodos.^{3,4,6,10} Embora a maioria dos MMOs surja de novo, mais de um terço desenvolve-se de lesões melanocíticas benignas.^{1,5,8}

Inicialmente, apresenta-se como uma mácula ou placa assintomática que evolui com edema, ulceração, sangramento, dor, mobilidade dentária e surgimento de lesões-satélites.⁷⁻¹⁰ Sua

coloração varia em tons de preto, marrom, cinza, roxo e vermelho, porém um terço não possui pigmento.³ Possui tendência de recorrer localmente e desenvolver metástase para linfonodos (33%), enquanto o envolvimento de pulmões, cérebro, ossos e fígado afeta até 85% dos pacientes.^{4,5} O diagnóstico diferencial inclui tatuagem de amálgama, melanoacantoma, melanose associada ao tabagismo, pigmentação pós-inflamatória, nevo melanocítico, melanose induzida por medicamentos (como minociclina e antimaláricos), síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cushing, doença de Addison, sarcoma de Kaposi e outras diversas condições que causam pigmentação na mucosa oral.^{1,2,8,9}

Histologicamente, as células tumorais são caracterizadas pela proliferação de melanócitos atípicos, e os parâmetros ava-

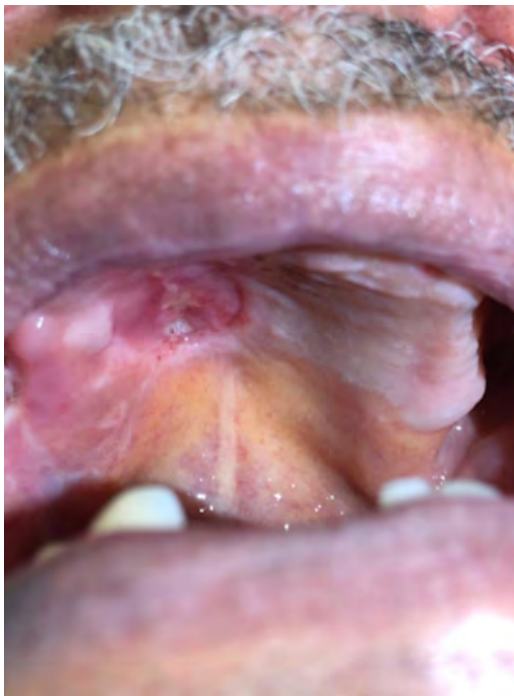


Figura 7:
Resultado pós-operatório

liados incluem presença ou ausência de melanócitos no tumor; morfologia celular (epiteloide, fusocelular, plasmocitoide ou mista); organização celular (sólido, alveolar, organoide ou pagetoide); presença de necrose, invasão perineural e perivascular e profundidade da invasão tumoral.^{7,10} Devido à falta de marcadores histológicos análogos entre a pele e mucosa oral, o diagnóstico da profundidade ou espessura dos tumores, conforme definido por Clark e Breslow, não é aceito na prática cotidiana do MMO.^{4,7} Portanto, tem sido implicada uma classificação com base no padrão histopatológico do tumor: melanoma *in situ*, limitado à epiderme e sua junção com o tecido conjuntivo (15%); melanomas invasivos, que se estendem para o tecido conjuntivo (30%); e melanomas com um padrão combinado entre invasivo e *in situ* (55%).^{1,5,8,10} O uso de coloração imuno-histoquímica

é útil para ajudar na confirmação diagnóstica.⁹ Os marcadores envolvidos no diagnóstico de melanoma são S-100, HMB-45, melan-A e tirosinase.^{7,8} O S-100 é sensível (97%-100%), mas não específico (75%-87%); HMB-45 e melan-A são considerados marcadores mais específicos.⁸

O sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase) reconhece três estágios para o MMO^{1,8}:

- Estágio I: Presença apenas de tumor primário (N0M0)

Nível I: Melanoma *in situ* sem evidência de invasão ou com “microinvasão”

Nível II: Invasão até a lâmina própria

Nível III: Invasão musculoesquelética, de osso ou cartilagem

- Estágio II: Tumor com metástase para linfonodos regionais (N1M0)

- Estágio III: Tumor com metástase à distância (M1)

Atualmente, a melhor opção para o tratamento é a ressecção cirúrgica completa da lesão com 1,5cm de tecido saudável circundante, com ou sem dissecação linfonodal do pescoço.^{7,8,10} Alguns autores recomendam radioterapia adjuvante para maximizar o controle regional;^{3,4,6} a quimioterapia e a imunoterapia podem prevenir metástases à distância.¹ É essencial o monitoramento cuidadoso do paciente para verificar recorrências.²

O prognóstico é reservado, relacionado com idade avançada, extensão do tumor, baixa ressecabilidade, lesões amelanóticas, envolvimento linfonodal, alta taxa mitótica de melanócitos atípicos e invasão vascular ou neural. A sobrevida em cinco anos para MMO é em torno de 15 a 30%.^{1,6,10}

CONCLUSÃO

Relatamos um caso de melanoma de cavidade oral em paciente masculino, que obteve sucesso terapêutico após ressecção tumoral e continua o seguimento em nosso Serviço para avaliação de recorrência ou surgimento de novas lesões suspeitas. Os autores enfatizam a importância do exame clínico cuidadoso para detecção precoce de lesões suspeitas, visto que, frequentemente, os casos de MMO são inicialmente assintomáticos e que a biópsia precoce tem papel fundamental no prognóstico. ●

REFERÊNCIAS:

1. Munde A, Juvekar MV, Karle RR, Wankhede P. Malignant melanoma of the oral cavity: Report of two cases. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(2):227-30.
2. Manigandan T, Sagar GV, Amudhan A, Hemalatha VT, Babu NA. Oral malignant melanoma: A case report with review of literature. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(3):415-8.
3. Oranges CM, Sisti G, Nasioudis D, Tremp M, DI Summa PG, Kalbermatten DF, et al. Hard Palate Melanoma: A Population-based Analysis of Epidemiology and Survival Outcomes. *Anticancer Res*. 2018;38(10):5811-7.
4. Malinoski H, Reddy R, Cohen DM, Bhattacharyya I, Islam MN, Bowers TL 4th. Oral Melanomas: A Case Series of a Deadly Neoplasm. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(9):1832-6.
5. Tchernev G, Lotti T, Wollina U. Palatal Melanoma: The Silent Killer. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(2):364-6.
6. Kumar V, Vishnoi JR, Kori CG, Gupta S, Misra S, Akhtar N. Primary malignant melanoma of oral cavity: A tertiary care center experience. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015;6(2):167-71.
7. Topić B, Mašić T, Radović S, Lincender I, Muhić E. Primary Oral Mucosal Melanomas - Two Case Reports and Comprehensive Literature Review. *Acta Clin Croat*. 2017;56(2):323-30.
8. Deyhimi P, Razavi SM, Shahnasari S, Khalesi S, Homayoni S, Tavakoli P. Rare and Extensive Malignant Melanoma of the Oral Cavity: Report of Two Cases. *J Dent (Shiraz)*. 2017;18(3):227-33.
9. Martinelli-Kläy CP, Laporte ML, Martinelli CR, Martinelli C, Lombardi T. Oral Malignant Melanoma Initially Misdiagnosed as a Racial Pigmentation: A Case Report. *Dermatopathology (Basel)*. 2016;3(1):1-7.
10. Guevara-Canales JO, Gutiérrez-Morales MM, Sacsquispe-Contreras SJ, Sánchez-Lihón J, Morales-Vadillo R. Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian Population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(2):206-11.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Carla Aguiar Andrade |  ORCID 0000-0002-9348-5304

Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Cláudia Cardoso de Macedo Oliveira |  ORCID 0000-0002-2367-1662

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

Eduardo Vinícius Mendes Roncada |  ORCID 0000-0002-2149-2388

Approval of the final version of the manuscript; study design and planning; active participation in research orientation; critical revision of the manuscript.

Diogo Gonçalves Ribeiro |  ORCID 0000-0003-2024-1162

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology



www.surgicalcosmetic.org.br/

Molusco contagioso como complicação de tatuagem: um relato de caso e revisão da literatura

Molluscum contagiosum as a tattoo complication: a case report and literature review

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130008>

RESUMO

A tatuagem é uma prática antiga e muito popular atualmente. Os pigmentos utilizados mudaram com o tempo, mas continuam apresentando composições variadas e pouco regulamentadas. Há inúmeros casos descritos de efeitos adversos pós-tatuagem, em sua maioria infecciosos, e reações de hipersensibilidade. Relatamos o caso de uma mulher de 64 anos, hígida, com pápulas nas sobrancelhas um mês após realizar micropigmentação. A biópsia excisional fez o diagnóstico de molusco contagioso, e o tratamento foi realizado com curetagem das lesões. Na literatura, existem poucos relatos de disseminação de molusco contagioso causada por tatuagem.

Palavras-chave: Molusco contagioso. Tatuagem. Infecções por poxviridae

ABSTRACT

Tattooing is an ancient practice and very popular nowadays. The pigments used have changed over time but still present varied and poorly regulated compositions. There are many described cases of adverse effects after tattooing, mainly infectious and hypersensitivity reactions. We report the case of a 64-year-old woman, healthy, with papules on her eyebrows one month after performing micropigmentation. The excisional biopsy diagnosed molluscum contagiosum, and the lesions were curetted. There are few reports in the literature of the spread of molluscum contagiosum caused by tattooing.

Keywords: Molluscum contagiosum. Tattooing. Poxviridae infections.

Relato de caso

Autores:

Flávia Fenólio Nigro Marcelino¹
Jayme de Oliveira-Filho²
Gabriela Machado Dias Junqueira³
Márcia Ferraz Nogueira³
Alexandre Ozores Michalany³

- ¹ Universidade Santo Amaro, Residência em Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.
- ² Universidade Santo Amaro, Professor titular de Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.
- ³ Clínica privada, Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Flávia Fenólio Nigro Marcelino
E-mail: flavianigro@outlook.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.
Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 09/08/2020
Decisão final: 09/02/2021

Agradecimentos: A todos que contribuíram direta ou indiretamente com este trabalho.

Como citar este artigo: Marcelino FFN, Oliveira-Filho J, Junqueira GMD, Nogueira MF, Michalany AO. Molusco contagioso como complicação de tatuagem: um relato de caso e revisão da literatura. *Surg Cosmet Dermatol*. 2021;13:e20210008.



INTRODUÇÃO

A tatuagem é uma prática antiga e vem se tornando cada vez mais comum. Estima-se que 10 a 30% da população atualmente possua tatuagens.¹⁻⁴ Existem diversos tipos e finalidades, tais como expressão artística, religiosa, social e cosmética.^{1,4,5} O procedimento consiste na introdução de pigmentos na derme através de agulhas, manual ou eletricamente, a fim de produzir um desenho permanente. As tatuagens cosméticas, também chamadas de micropigmentação ou maquiagem definitiva, vêm ganhando popularidade. Podem ser utilizadas para camuflagem de afecções cutâneas, atuar como adjuvantes nas cirurgias reconstrutivas, ou apenas substituir a maquiagem. Na micropigmentação, o pigmento é depositado na derme mais superficialmente, com efeito temporário por atingir camadas mais superficiais do que a tatuagem convencional. É de fácil acesso à população, apesar de ser um procedimento invasivo.⁶⁻¹⁰

As tintas e pigmentos utilizados em tatuagens são misturas químicas impuras que contêm óxido de metais pesados, sais e moléculas orgânicas. Tintas coloridas modernas costumam incluir pigmentos-azo e compostos policíclicos. Essas misturas nem sempre são regulamentadas por órgãos de vigilância sanitária e não há controle da aplicação desses produtos.^{1,2,4,6,11,12} No Brasil, apesar das inúmeras marcas de tintas disponíveis, apenas três são regulamentadas pela ANVISA.¹³

Histologicamente, observa-se pigmento livre na derme ou fagocitado por macrófagos. Podem também ser encontrados em linfonodos, ilustrando o contato próximo que o pigmento e seus metabólitos podem estabelecer com nosso sistema imune.^{1,2,11}

Considerando a quebra da barreira cutânea, a tatuagem representa risco de infecção. Há possibilidade de contaminação pela tinta, pelos instrumentos utilizados não devidamente esterilizados, pela antisepsia inapropriada da pele, além da possibilidade de infecção secundária durante o processo de cicatrização.^{1,2} As infecções cutâneas variam desde piodermites até endocardite e sepsis, sífilis, hanseníase, micobacterioses, contaminação por fungos e disseminação de doenças virais, como HPV, molusco contagioso, herpes-vírus, hepatites B e C e até HIV.^{1,2,3,12}

Reações de hipersensibilidade também ocorrem, visto que o pigmento atua como corpo estranho na derme, podendo desencadear lesões liquenoides, granulomatosas e até pseudolinfomatosas. Reações imunológicas podem ser imediatas ou tardias e se manifestar local ou sistemicamente. Dermatites de contato alérgicas são as manifestações cutâneas mais comuns relacionadas a tatuagens.³ A tinta vermelha é a mais envolvida, provavelmente devido ao mercúrio antigamente usado como pigmento.^{2,3} Há também relatos de produção de fenômeno de Koebner, desencadeando lesões de psoríase, vitiligo e líquen plano.^{2,3,14,15}

Os potenciais efeitos cancerígenos locais e sistêmicos das tatuagens e tintas utilizadas ainda permanecem incertos.¹¹ Dermatofibromas, queratoacantomas, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, carcinomas basocelulares e espinocelulares, melanoma e outros tumores cutâneos já foram encontrados em pele previamente tatuada^{1,2,3,11}, porém esta associação tem sido considerada

como coincidente.¹¹ Orienta-se a não fazer o desenho sobre um nevo melanocítico pela dificuldade de realizar o acompanhamento do mesmo. Torna-se também mais difícil identificar novas lesões em peles tatuadas, o que poderia retardar o diagnóstico de um tumor maligno.^{2,3}

RELATO DO CASO

Relatamos o caso de paciente feminina, 64 anos, branca, sem comorbidades prévias, que, um mês após realizar micropigmentação de sobrancelhas em clínica de estética, apresentou prurido intenso, com formação de pápulas estritamente sobre o local da tatuagem (Figura 1). Ao exame dermatológico, apresentava numerosas pápulas de 1 a 4mm, perláceas e normocrômicas sobre área da tatuagem na sobrancelha direita (Figura 2). Foi realizada biópsia excisional por punch, que evidenciou no exame anatomopatológico área hiperplásica na epiderme caracterizada por proliferação das células do corpo mucoso de Malpighi, formando invaginações piriformes para a derme (Figura 3), com acúmulo progressivo de material amorfo e eosinofílico, compatível com molusco contagioso (Figura 4). Sorologias para hepatites B e C e HIV foram negativas. O tratamento foi realizado com curetagem das lesões, com bom resultado, sem recorrência (Figuras 5 e 6).

DISCUSSÃO

Molusco contagioso é uma dermatovirose causada por um poxvírus. Habitualmente, sua transmissão requer contato com hospedeiros infectados ou fômites contaminados. Apresenta distribuição universal, acometendo mais frequentemente crianças na idade escolar. Em adultos saudáveis, pode manifestar-se na região anogenital, principalmente por transmissão sexual, sendo



FIGURA 1: Pápulas perláceas sobre tatuagem

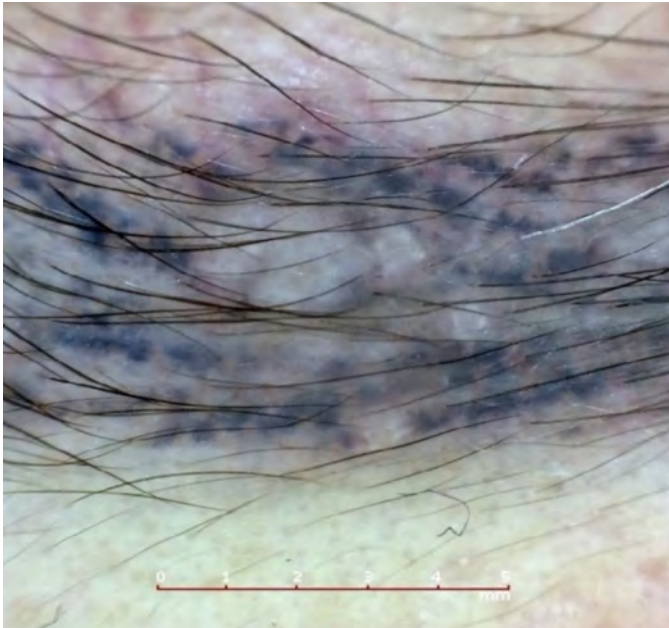


FIGURA 2: À dermatoscopia, estruturas amorfas, poliglobulares, brancas, circundadas por telangiectasias finas

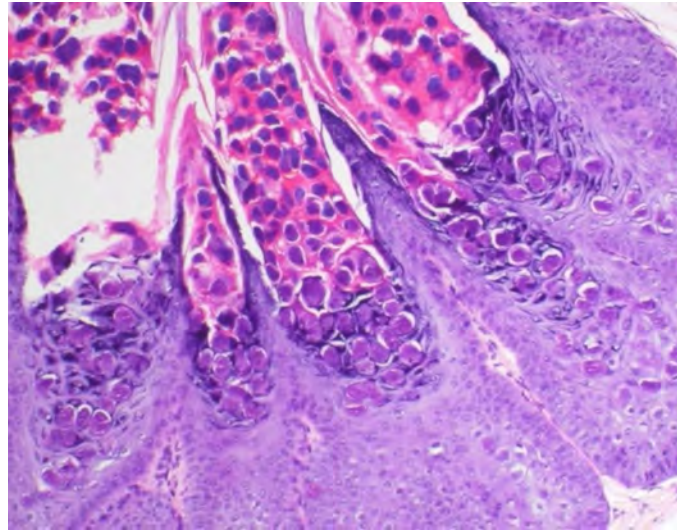


FIGURA 4: Acúmulo de material amorfo e eosinofílico nas células que, em nível das camadas granulosa e córnea, ocupam toda a célula

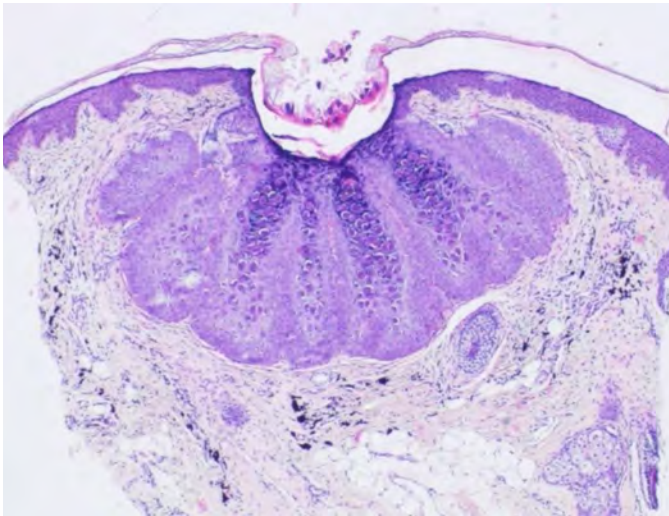


FIGURA 3: Lesão hiperplásica na epiderme caracterizada por proliferação das células do corpo mucoso de Malpighi, formando invaginações piriformes para a derme

também uma causa de infecção sexualmente transmissível (IST). É mais comumente encontrada em indivíduos adultos imunocomprometidos, podendo apresentar quadro disseminado ou mesmo fenômenos inflamatórios como uveíte.¹⁶⁻¹⁹ Assim como as demais infecções disseminadas pela tatuagem, as duas possibilidades mais plausíveis para a transmissão do molusco contagioso nestes casos são a contaminação da tinta ou dos instrumentos utilizados.^{18,21}

A lesão clínica caracteriza-se por pápula perolada firme e umbilicada, normocrômica, de poucos milímetros, mais comum em dobras cutâneas, tronco, coxas, nádegas e face.¹⁷ À dermatoscopia, apresenta-se como lesão arredondada, brilhante, com vasos em grampo na periferia e com área central pequena circular, de coloração mais clara, lembrando um alvo (padrão do alvo branco).²⁰ Os diagnósticos diferenciais são tumores de anexos, verrugas virais, xantogranuloma juvenil, carcinoma basocelular, nevo de Spitz, granuloma anular, dentre outros.¹⁷ Em imunocomprometidos, lembrar que micoses sistêmicas e subcutâneas podem ter apresentação similar.¹⁹ Esta dermatose regride espontaneamente em imunocompetentes, mas algumas opções terapêuticas estão disponíveis para acelerar a erradicação, como curetagem, crioterapia, queratolíticos, imiquimode e outros quimiovesicantes.¹⁷

Após pesquisa no banco de dados do PubMed usando as palavras “*Molluscum contagiosum*” e “tattoo” ou “*Molluscum contagiosum*” e “tattooing”, encontramos apenas dez casos publicados¹⁸⁻²⁷, sendo o mais antigo de 1982 e o mais recente, de 2013. Todos os pacientes eram imunocompetentes, de 20 a 59 anos, nove homens e uma mulher. Na maioria dos casos, as lesões eram estritamente sobre a área tatuada, exceto um, que também apresentou lesões na pele adjacente. Cinco casos apresentaram o quadro em até um mês após a realização da tatuagem e outros quatro em até cinco meses (um caso não teve o tempo de apresentação descrito). Alguns pacientes recusaram as modalidades de tratamento e todos os outros tiveram suas lesões curetadas, com sucesso e sem recorrência. Um caso teve desaparecimento espontâneo em seis meses.

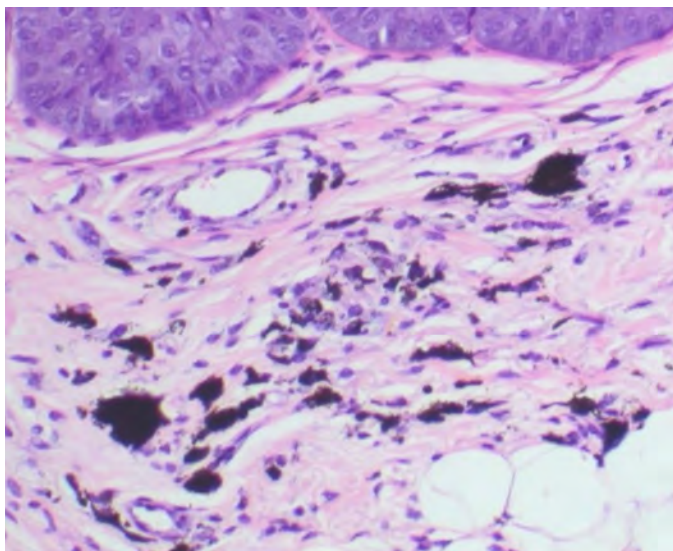


FIGURA 5: Destaque para o pigmento na derme



FIGURA 6: Resultado após curetagem de todas as lesões

Afecções cutâneas após micropigmentação e maquiagens definitivas na face também foram relatadas. Como exemplo, sarcoidose cutânea e sistêmica²⁸ e micobacteriose²⁹ após tatuagem para desenho das sobrancelhas. Não foi encontrado relato de molusco contagioso como complicação de micropigmentação ou tatuagem cosmética.

É importante ressaltar que nossa busca no PubMed limitou-se a artigos na língua inglesa ou que, ao menos, apresentassem o título traduzido. Além disso, há de se considerar eventuais casos semelhantes que não tenham sido relatados e publicados no meio científico.

CONCLUSÃO

Sendo a tatuagem cada vez mais comum, suas complicações serão mais recorrentes. Espera-se do dermatologista, por-

tanto, preparo para suspeitar, investigar, diagnosticar e tratar essas afecções cutâneas. De grande importância também é o conhecimento médico da técnica e suas possíveis complicações para orientar e informar ao paciente que manifesta desejo de realizá-la.

Práticas como a micropigmentação e maquiagens definitivas são amplamente difundidas e de fácil acesso à população, sendo consideradas por muitos como técnica simples e segura. Mas, sendo uma tatuagem, estão também sujeitas a todos os riscos aqui apresentados.

É imprescindível contar com regulamentação e controle de qualidade dos pigmentos utilizados e da técnica, por meio de órgãos públicos e de vigilância sanitária, por se tratar de um procedimento invasivo com sérias complicações já descritas. ●

REFERÊNCIAS

1. Hermida MD, Cabrera HN. Tattoos: very popular, not so innocent. *SKIN-Med*. 2017; 15:37-42.
2. Wenzel SM, Rittmann I, Landthaler M, Bäuml W. Adverse reactions after tattooing: review of the literature and comparison to results of a survey. *Dermatology*. 2013;226(2):138-47.
3. Kluger N. An update on cutaneous complications of permanent tattooing. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1135-43.
4. Islam PS, Chang C, Selmi C, Generali E, Huntley A, Teuber SS, et al. Medical complications of tattoos: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):273-86.
5. Mimoun M, Noel W, Malca N, Chaouat M, Boccarda D. Dealing with tattoos in plastic surgery. Complications and medical use. *Ann Chir Plast Esthet*. 2017;62(2):e23-9.
6. Ortiz AE, Alster TS. Rising concern over cosmetic tattoos. *Dermatol Surg*. 2012;38(3):424-9.
7. De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications. *Clin Dermatol*. 2008;26(1):30-4.
8. Garg G, Thami GP. Micropigmentation: tattooing for medical purposes. *Dermatol Surg*. 2005;31(8 Pt 1):928-31.

9. Ju HJ, Eun SH, Lee HN, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Micropigmentation for vitiligo on light to moderately colored skin: updated evidence from a clinical and animal study. *J Dermatol*. 2020. Epub 2020 Mar 2.
10. Vassileva S, Hristakieva E. Medical applications of tattooing. *Clin Dermatol*. 2007;25(4):367-74.
11. Kluger N, Koljonen V. Tattoos, inks, and cancer. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):e161-8.
12. LeBlanc PM, Hollinger KA, Klontz KC. Tattoo ink-related infections awareness, diagnosis, reporting, and prevention. *N Engl J Med*. 2012;367(11):985-7.
13. Laboissière P. Agência Brasil [Internet]. Brasília, Empresa Brasil de Comunicação [cited 2014 May 6]. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/>
14. Kluger N. Tattoo side effects worldwide: a google trends-based time series analysis. *Acta Dermato Venereol Alp Pannonica Adriat*. 2019;28(3):125-7.
15. Jacob CI. Tattoo-associated dermatoses: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg*. 2002;28(10):962-965.
16. Ostheimer TA, Burkholder BM, Leung TG, Butler NJ, Dunn JP, Thorne JE. Tattoo-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):637-43.
17. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 3th ed. Elsevier; 2012.
18. Molina L, Romiti R. Molluscum contagiosum on tattoo. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):352-4.
19. De Giorgi V, Grazzini M, Lotti T. A three-dimensional tattoo: molluscum contagiosum. *CMAJ*. 2010;182(9):E382.
20. Panasiti V, Devirgiliis V, Roberti V, Curzio M, Calvieri S. Molluscum contagiosum on a tattoo: usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol*. 2008;47(12):1318-9.
21. Salmaso F, Gnechi L, Gianotti R, Veraldi S. Molluscum contagiosum on a tattoo. *Acta Derm Venereol*. 2001;81(2):146-7.
22. Grillo E, Urech M, Vano-Galvan S, Jaén P. Lesions on tattooed skin a case study. *Aust Fam Physician*. 2012;41(5):308-9.
23. Ruiz-Villaverde R. Molluscum contagiosum: an unusual complication of tattooing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6342):607.
24. Kluger N, Comte C, Guillot B. Molluscum contagiosum sur tatouage [Molluscum contagiosum on a tattoo]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(5 Pt 1):506-7.
25. Sánchez-Cano D. Pearled papules over tattoo: molluscum cotagiosum. *Pan Afr Med J*. 2013;16:49.
26. Pérez-Barrio S, González-Hermosa MR, Ratón JA, Díaz-Pérez JL. Molusco contagioso sobre tatuaje [Molluscum contagiosum over a tattoo]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(2):152-4.
27. Pérez Gala S, Alonso Pérez A, Ríos Buceta L, Aragüés Montañés M, García Díez A. Molluscum contagiosum on a multicoloured tattoo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(2):221-2.
29. Huisman S, Van der Bent SAS, Wolkerstorfer A, Rustemeyer T. Granulomatous tattoo reactions in permanent makeup of the eyebrows. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):212-4.
30. Wollina U. Nodular skin reactions in eyebrow permanent makeup: two case reports and an infection by mycobacterium haemophilum. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(3):235-9.


CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Flávia Fenólio Nigro Marcelino  ORCID 0000-0003-4057-5143

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

Jayme de Oliveira-Filho  ORCID 0000-0003-0239-0981

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

Gabriela Machado Dias Junqueira  ORCID 0000-0003-0899-9341

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.

Márcia Ferraz Nogueira  ORCID 0000-0001-7872-7304

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

Alexandre Ozores Michalany  ORCID 0000-0002-8814-4513

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



Nevo dividido na região genital: relato de seis casos

Divided nevus in the genital region, report of six cases

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130038>

RESUMO

Os nevos divididos ocorrem em áreas contíguas da pele e, em sua grande maioria, são lesões benignas. Relatamos seis casos de nevo dividido no pênis e seus respectivos padrões dermatoscópicos. Levando em consideração a localização dessas lesões, o acompanhamento clínico foi a melhor opção terapêutica para este grupo de pacientes.

Palavras-chave: Dermoscopia; Nevo; Nevo intradérmico; Nevo pigmentado; Pênis

ABSTRACT

The divided nevi occur in contiguous areas of the skin that are mostly benign lesions. We report six cases of nevus divided on the penis and its dermoscopic patterns. Clinical follow-up was the best therapeutic option for this group of patients, considering the location of these lesions.

Keywords: Dermoscopy; Nevus; Intradermal nevus; Pigmented nevus; Penis

Relato de Caso

Autores:

Eduardo de Oliveira Vieira^{1,2}
Carlos Baptista Barcaui^{1,2}
Elisa de Oliveira Barcaui^{1,2}

¹ Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Dermatologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Hospital Universitário Pedro Ernesto, Dermatologia, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Eduardo de Oliveira Vieira
Email: eduardodevieira@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 28/04/2021

Decisão final: 20/05/2021

Como citar este artigo:

Vieira EO, Barcaui CB, Barcaui EO. Nevo dividido na região genital: relato de seis casos. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210038.



INTRODUÇÃO

Os nevos divididos, também conhecidos como nevos em beijo, são resultado de migrações contrárias de áreas contíguas no momento do desenvolvimento embriológico, podendo ocorrer no pênis, grandes e pequenos lábios e pálpebras, sendo essa última a localização mais comum.^{1,2,3} Apesar de se apresentar com diferentes padrões dermatoscópicos, normalmente são nevos de evolução benigna, sendo o acompanhamento clínico uma das suas possibilidades de seguimento.^{4,5}

MÉTODOS

Reportamos seis casos de nevo dividido ou nevo em beijo, localizados na glândula e prepúcio em pacientes masculinos, com idade entre 5 e 26 anos, assintomáticos e sem tratamento prévio. Para o diagnóstico, utilizamos o exame clínico e a dermatoscopia com dermatoscópio DL3 3GEN com luz polarizada, gel de ultrassonografia como líquido de interface, e as imagens foram obtidas com câmera Coolpix P6000 da Nikon.

RESULTADOS

Foram observados os seguintes padrões dermatoscópicos: reticular homogêneo (Figuras 1 e 2), globular homogêneo (Figuras 3 e 4), composto globular e reticular (rede pigmentar na periferia e glóbulos no centro), alguns apresentando granulosidades (Figuras 5 e 6). Orientados pela clínica e dermatoscopia, optamos por não biopsiar nenhum paciente e realizamos o seguimento a cada três meses no primeiro semestre, a cada seis meses no segundo semestre e a cada ano a partir de então.



FIGURA 2: Lesão melanocítica na glândula, com padrão reticular homogêneo

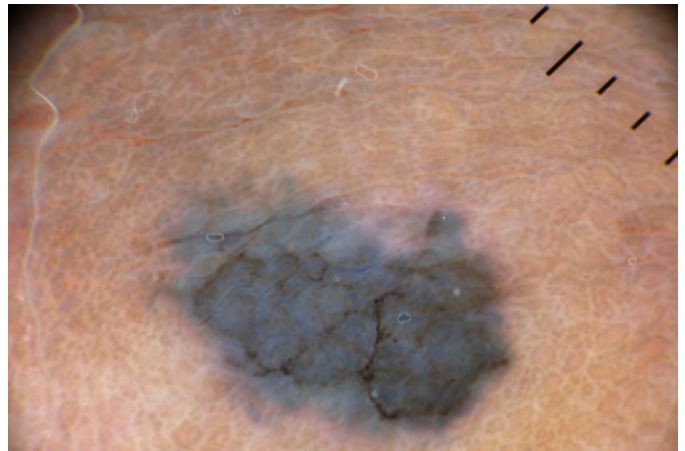


FIGURA 3: Lesão melanocítica no prepúcio, com padrão globular homogêneo

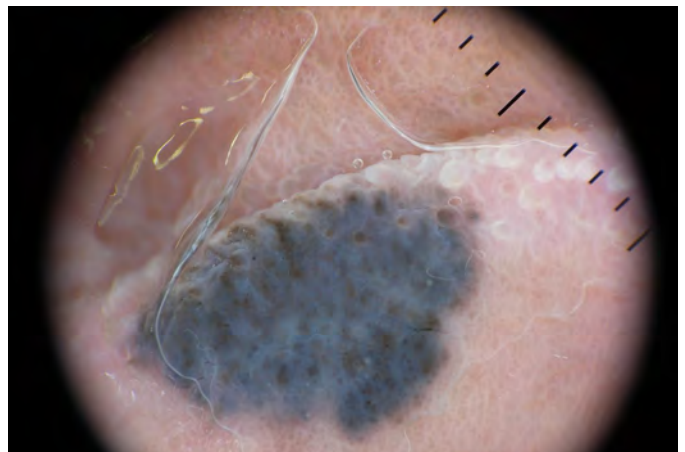


FIGURA 4: Lesão melanocítica na glândula, com padrão globular homogêneo

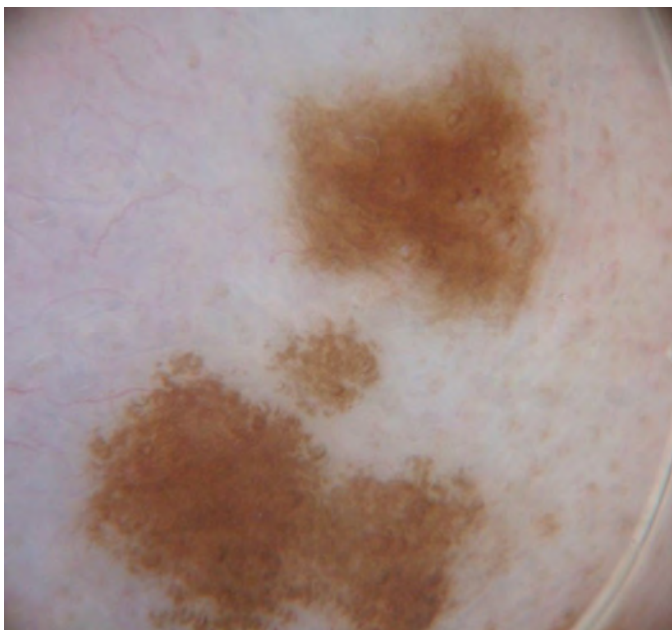


FIGURA 1: Lesão melanocítica na glândula, com padrão reticular homogêneo

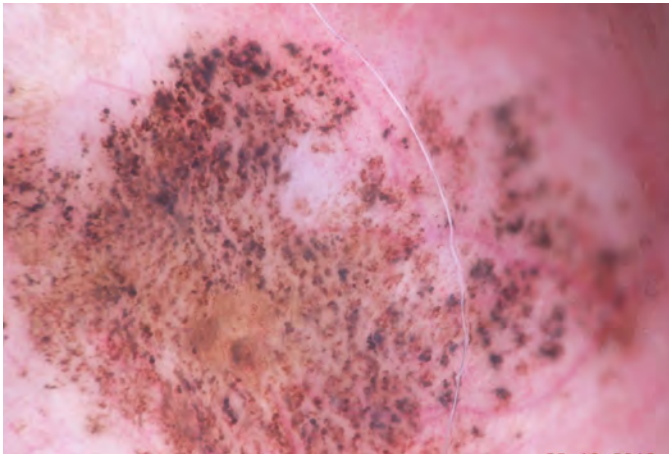


FIGURA 5: Lesão melanocítica na glânde e prepúcio, com padrão globular com granulosidades e aspecto variado de cores indicando pigmento em várias camadas da pele



FIGURA 6: Lesão melanocítica no sulco balanoprepucial, com padrão reticular e granulosidades representadas por coloração cinza-azulada

DISCUSSÃO

A migração dos nevos divididos ocorre em momentos distintos da embriogênese, a depender do local de origem. No caso do pênis, a divisão ocorre entre a 11^a e 14^a semana gestacional, período de maturação da genitália externa, e no caso da pálpebra, em torno da 24^a semana.^{4,6} Alguns padrões dermatoscópicos já foram relatados tanto em pacientes pediátricos quanto em adultos. Dentre eles, estão o padrão globular, o composto globular e reticular que apresenta rede pigmentar na periferia e glóbulos no centro, além do homogêneo com alguns glóbulos no centro, todos sugestivos de benignidade.^{4,5}

É conhecido o baixo risco de evolução maligna. Até onde temos conhecimento na presente data, foram relatados apenas três casos envolvendo pálpebra e pênis.^{6,7,8}

Levando em consideração que encontramos nevo em beijo em área de pele glabra, não glabra, mucosa e semimucosa, buscam-se sinais que direcionem a suspeita clínica para malignidade, algumas vezes difíceis de serem avaliados nessas duas últimas áreas, como, por exemplo, padrão de multicomponentes, contendo diversas cores e estruturas, a ausência de estruturas e véu cinza-azulado.^{4,5} Nenhum dos pacientes apresentava sinais sugestivos de melanoma.

Dentre as opções terapêuticas existentes na literatura, a mais indicada diante de lesões benignas é a conduta expectante, com acompanhamento clínico e dermatoscópico. A exérese cirúrgica com enxertia de mucosa e/ou retalhos, postectomia, bem como laserterapia (Nd:YAg, alexandrita, CO2), devem ser escolhidas em conjunto com o paciente levando-se em consideração os aspectos funcionais e psicológicos.^{4,5,9,10} Todos os pacientes seguem em acompanhamento clínico.

O seguimento dessas lesões varia na literatura. Há relato de acompanhamento a cada três, seis e 12 meses; alguns sugerem acompanhamento semelhante ao que é feito com os nevos congênitos, sempre levando-se em consideração o padrão dermatoscópico da lesão.^{4,5}

CONCLUSÃO

O conhecimento dos padrões dermatoscópicos do nevo dividido é importante para o correto seguimento do paciente e para indicação de biópsia, pois os locais de aparecimento dessa lesão não são de abordagem tão simples e podem levar a comprometimento estético, funcional e, principalmente, psicológico. ●

REFERÊNCIAS:

1. Jiang S, Chen Y, Hinchliffe TE, Wu T, Stephen T. Kissing nevus of the penis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(3):S19-S20.
2. Vora RV, Shah AJ, Patel TB. Congenital melanocytic kissing nevus on right eyelid: a rare phenomenon. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(4):627-8.
3. Lysebo DE, Krohn J. Kissing naevus. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021;7(1):141.
4. Armengot-Carbó M, Rodrigo-Nicolás B, Botella-Estrada R. Divided or kissing nevus of the penis: a new case with dermoscopic findings. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(5):e321-e4.
5. Godinho N, Nai GA, Schaefer ALF, Schaefer LV. Kissing nevus of the penis: a case report and dermoscopic findings. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5 Suppl 1):95-7.
6. Kharel Sitaula R, Batta S, Shrestha GB, Shrestha JK. Malignant transformation of kissing nevus- a rare entity. *Nepal J Ophthalmol*. 2012;4(2):329-32.
7. Fuchs A. Divided nevi of the eyelids. *Urol Cutaneous Rev*. 1950;54(2):88-90.
8. Lemaître S, Gardrat S, Vincent-Salomon A, Galatoire O, Lévy-Gabriel C, Desjardins L. Malignant transformation of a multi-operated divided nevus of the eyelids. *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(2):112-5.
9. Correia B, Duarte AF, Haneke E, Correia O. CO2 laser treatment of a kissing nevus of the penis: an alternative solution for a rare condition. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(1):120-3.
10. Bray FN, Shah V, Nouri K. Laser treatment of congenital melanocytic nevi: a review of the literature. *Lasers Med Sci*. 2016;31(1):197-204.

CONTRIBUIÇÃO DO AUTOR:

Eduardo de Oliveira Vieira  ORCID 0000-0001-6765-2474

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 propeidêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Carlos Baptista Barcaui  ORCID 0000-0002-3303-3656

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 propeidêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Elisa de Oliveira Barcaui  ORCID 0000-0002-9487-7860

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 propeidêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.



Queimadura por asfalto: relato de caso e revisão terapêutica

Hot asphalt burns: case report and therapeutic review

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130030>

RESUMO

As queimaduras por asfalto quente representam uma ameaça para a saúde devido ao risco de morte e adesão aos tecidos.

Paciente do sexo masculino, 40 anos, vítima de queimadura de 1º e 2º graus por asfalto quente em 20% da superfície corporal. O asfalto aderido na pele foi removido no 4º dia de UTI com vaselina líquida, e as queimaduras, tratadas com cicatrizante tópico.

As queimaduras por asfalto quente são graves e representam 1,4% dos casos hospitalizados. Acometem jovens nas regiões da pele e vias aéreas por inalação dos vapores.

Remover o asfalto da pele caracteriza-se em grande desafio terapêutico.

Palavras-chave: Queimaduras. Queimaduras Químicas. Petróleo. Acidentes. Acidentes de Trabalho

ABSTRACT

Hot asphalt burns are a health threat due to the risk of death and adhesion to tissues.

A 40-year-old man suffered first and second-degree burns by hot asphalt on 20% of the body surface area. The asphalt adhered to the skin was removed on the 4th day of the ICU stay with liquid petroleum jelly, and the burns were treated with healing gel.

Burns caused by hot asphalt are serious and represent 1.4% of hospitalized cases. They affect young people in the skin and airways by inhaling the vapors.

Removing asphalt from the skin is a major therapeutic challenge.

Keywords: Burns. Burns, Chemical. Petroleum. Accidents. Accidents, Occupational

Relato de caso

Autores:

Julia Silva Marra¹
Kioshe Rodrigues Siracava¹
Leonardo Teodoro Duarte Alves¹
Talissa Gomes Silva de Souza¹
Mabel Duarte Alves Gomides²

¹ Universidade Federal de Uberlândia, Departamento de Medicina, Uberlândia (MG), Brasil.

² Hospital de Clínicas de Uberlândia, Serviço de Terapia Intensiva, Uberlândia (MG), Brasil.

Correspondence:

Mabel Duarte Alves Gomides
Email: mabel@dermaclinicagoias.com.br

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 15/04/2021

Decisão final: 12/07/2021

Como citar este artigo:

Marra JS, Siracava KR, Alves LTD, Souza TGS, Gomides MDA. Queimadura por asfalto quente: revisão epidemiológica e terapêutica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2021;13:e20210030.



INTRODUÇÃO

As queimaduras são resultantes da ação direta ou indireta de agentes químicos ou físicos capazes de produzir grande quantidade de calor e gerar danos aos tecidos corporais,¹⁻³ o que as caracteriza como um dos traumas mais graves entre os tipos de acidentes.^{2,4}

São muitas as vítimas acometidas por queimaduras em todo o mundo,⁴ representando um grave problema de saúde pública,^{3,4} com elevadas taxas de morbidade, decorrentes das sequelas físicas e psicológicas,¹⁻³ e de mortalidade,^{1-3,5-7} inclusive no Brasil.⁴ As causas de morte se devem, principalmente, às infecções e repercussões sistêmicas em casos extensos.^{1,8-10}

As queimaduras causadas pelo asfalto quente são raras, cerca de 1,8% dos casos hospitalizados,^{7,11} e representam uma ameaça para a saúde do trabalhador de pavimentação de estradas e coberturas.⁷ Isto ocorre por se tratar de um produto composto por centenas de substâncias químicas nocivas e pelo seu manuseio na construção civil ocorrer sob elevadas temperaturas (aproximadamente 140° a 250°C), produzindo vapores e fumaças quentes e tóxicas e um líquido viscoso muito aderente à pele.^{6,10,12,13}

Os acidentes laborais envolvendo asfalto quente são peculiares por compreenderem intoxicação por inalação dos gases e queimadura grave da mucosa⁶ e pele com adesão da massa asfáltica,^{6,10,12,13} sobrevivendo risco de infecção e destruição total ou parcial dos tecidos.¹⁰⁻¹²

As medidas iniciais nos cuidados com o queimado por asfalto quente devem ser imediatas, ainda no local do acidente, com o resfriamento seguido pela sua remoção com substâncias adequadas para evitar a piora do dano da queimadura e de suas complicações.^{9,10,14}

O presente trabalho objetiva uma revisão breve da literatura acerca do tema e ilustra sua importância com um relato de caso e sua discussão subsequente.

RELATO DO CASO

Um homem de 40 anos foi vítima de queimaduras em face, região cervical e mãos, após explosão do registro da massa asfáltica durante atividade laboral na construção de estrada, sendo rapidamente atendido pelos colegas de trabalho com jato de água contínuo para resfriamento. Deu entrada no pronto-socorro consciente, hipotérmico, com baixa saturação de oxigênio (85%) em ar ambiente e hemodinamicamente estável. Apresentava queimaduras nas vias aéreas, por aspiração de gases quentes que foram liberados na explosão, e, na pele, com espessura superficial (1° grau) e parcial (2° grau) em 17% da superfície corporal (SC) (8% na cabeça, 1% em região cervical, 5% em tronco anterior e 3% em mãos), com betume aderido em grande parte destas áreas (Figura 1).

Evoluiu com necessidade de intubação orotraqueal, sedoanalgesia, ventilação mecânica, hidratação parenteral, conforme a fórmula de Parkland, e cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI). Apresentou melhora significativa do quadro respiratório com progressão dos parâmetros ventilatórios para



FIGURE 1: Paciente sob ventilação mecânica apresentando placa de betume aderida em toda a face e descolamento de pele em região cervical e torácica

desmame em quatro dias de internação na UTI. No entanto, devido à presença do betume aderido, principalmente na face, foi suspensa a interrupção da sedoanalgesia. Por se tratar de uma situação incomum, após pesquisas realizadas por um médico da equipe, foi utilizada vaselina líquida para remover o betume de quase 90% da superfície comprometida, juntamente com a enfermagem, por um período aproximado de três horas (Figura 2). Em seguida, as queimaduras foram tratadas com pomada cicatrizante.

Em decorrência do atraso na extubação, o paciente evoluiu com pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), septicemia e injúria renal aguda (IRA). Foi instituído o protocolo de sepse com antibióticos de amplo espectro, expansão volêmica, correção da acidose metabólica e drogas vasoativas, além de tratamento conservador com diuréticos para a IRA. No 37° dia de internação, recebeu alta da UTI em bom estado geral e excelente cicatrização da pele (Figura 3).

DISCUSSÃO

As queimaduras são importantes ameaças à saúde, com aproximadamente um milhão de casos por ano no Brasil e seis milhões de vítimas anuais em todo o mundo, segundo estimativa de 2015.^{3,4} A mortalidade por queimaduras ocorre em maior proporção nos países em desenvolvimento em relação aos desenvolvidos.³ Dentre as causas relevantes de queimadura, destaca-se o ambiente de construção civil, visto que resultam em casos de alta complexidade.¹⁵

Os acidentes de trabalho na construção civil representam cerca de 10 a 15% de todos os acidentes laborais no Brasil, com aproximadamente 25% de casos graves, sendo relevantes causas de morbimortalidade.^{15,16} Os profissionais mais acometidos em casos fatais são os pedreiros (28%) e serventes de obra (14%), que provavelmente se submetem a tarefas mais desgastantes devido ao baixo grau de qualificação profissional.¹⁷ As principais causas desses acidentes são as quedas (37,3%) e contato com máquinas e



FIGURA 2: Paciente no 4º dia de internação apresentando queimadura de 1º e 2º graus na face após a remoção do betume com vaselina líquida



FIGURA 3: 37º dia de internação: paciente apresentando boa recuperação do estado geral e hipocromia residual pós cicatrização na região central e lateral da face

ferramentas (16%).¹⁶ Os eventos associados a explosões ou contato com fontes de calor, como no presente caso, são responsáveis por apenas 1 a 2% dos acidentes de trabalho na construção civil, mas, em geral, são casos graves.^{16,17} O perfil das vítimas de acidente de trabalho na construção civil no Brasil tem grande predominância do sexo masculino (quase 100%), acometendo,

geralmente, jovens, com faixa etária de 21 a 40 anos, média de 29,6 anos (61,4%).¹⁶

Os acidentes por asfalto quente apresentam uma letalidade (aproximadamente 7%) muito maior que a encontrada nos outros acidentes laborais (1 a 4%)^{7,18}. Dentre eles, 91% ocorrem por quedas ou derramamentos, 4% devido à ruptura de canos contendo asfalto quente, como foi o caso relatado, e 2% por acidentes de trânsito.¹⁰ As principais áreas acometidas são os membros superiores, seguidos pela cabeça e/ou face (44%) e córnea (11%), demonstrando média de superfície corporal acometida de 13,1%.¹⁰ O tempo médio de internação está diretamente relacionado a extensão da SC queimada, idade, comorbidades, lesões inalatórias e traumas associados.^{4,10}

É importante salientar que, mesmo sendo substâncias diferentes, betume, asfalto e alcatrão são termos que se confundem na literatura e apresentam difícil diferenciação prática, com propriedades similares.¹⁰ Todas são hidrocarbonetos policíclicos aromáticos apolares, com elevada volatilidade e alta temperatura de manejo.²⁰ A compreensão desse espectro de informações permite abordagens semelhantes em situações de atendimento em urgência,¹⁰ como no caso clínico apresentado.

Além disso, acidentes laborais envolvendo asfalto quente são peculiares por compreenderem intoxicação por inalação de vapores asfálticos e queimaduras graves na pele.⁶ A intoxicação se dá principalmente pela presença de monóxido de carbono, sulfeto de hidrogênio e hidrocarbonetos alifáticos na substância, que podem ter repercussões cardiovasculares, respiratórias, gastrointestinais, neurológicas e oculares graves.⁶

Em relação às queimaduras, que foram o aspecto mais proeminente no relato em questão, o asfalto quente tem como particularidade as elevadas temperaturas em que se encontra no momento dos acidentes (aproximadamente 140 a 250°C).^{6,12} A inalação de fumaças e gases voláteis nesta temperatura promove queimaduras em mucosas das vias aéreas, sendo que, nos grandes queimados, há elevado comprometimento pulmonar e alto risco de óbito,² além das complicações causadas pelas repercussões hemodinâmicas do efeito tóxico dos vapores⁶ e extensão da queimadura.¹

Em contato com a pele, apesar de esfriar rapidamente, o calor retido pelo asfalto quente pode promover queimaduras com profundidades variáveis e, quando resfriado, sofre um processo de solidificação com grande poder de adesão à pele, o que dificulta a sua remoção.^{7,10,19} Sendo assim, muitas vezes não é possível visualizar de forma apropriada a dimensão das queimaduras até que a substância seja completamente removida.⁶ Ademais, uma das complicações mais frequentes desse tipo de queimadura são as infecções decorrentes da perda de continuidade da pele íntegra.¹⁰

Outra consideração relevante à queimadura por asfalto quente é o risco a longo prazo de desenvolverem-se doenças neoplásicas subsequentes, uma vez que o dano oxidativo altera o material genético dos tecidos afetados.^{12,19} Por isso, a queimadura, pelo contato direto com estes hidrocarbonetos, é um relevante marcador cancerígeno.^{13,20}

O tratamento desse tipo de queimadura exige uma abordagem especializada e precoce das lesões, a fim de minimizarem-se os riscos de complicações e reduzir-se a morbimortalidade.¹⁴ A abordagem inicial de maior relevância é o resfriamento imediato da substância química por meio da imersão em água no instante do acidente, ainda no canteiro de obras.^{6,14} Este procedimento é preconizado como essencial para evitar que o calor do asfalto quente promova destruição tecidual em maior profundidade e nas regiões adjacentes.^{6,14}

Sequencialmente, o paciente deve ser levado ao pronto-atendimento hospitalar com suporte avançado de vida para ressuscitação volêmica e manejo de vias aéreas de acordo com a extensão e localização da queimadura.⁷ O caso clínico abordado neste artigo necessitou destes cuidados por ter apresentado queimadura em 17% da SC e comprometimento de face, além das vias aéreas. No passado, a remoção do betume era feita por meio do desbridamento mecânico, com resultados indesejáveis pela retirada de tecidos saudáveis e aumento da área de exposição tecidual.¹² Atualmente, aplica-se o princípio químico do “semelhante dissolve semelhante”¹⁹, sendo, portanto, utilizados solventes de natureza apolar com eficácia na remoção por meio da formação de micelas.^{7,19} Apesar da baixa quantidade de estudos comparativos na literatura, os mais indicados são vaselina, óleos vegetais, manteiga e pomadas antibióticas.^{6,10,19} Outros tipos de solventes químicos, como álcool, acetona, querosene e gasolina, têm sido contraindicados nestes casos por se mostrarem ineficazes, irritantes e tóxicos.¹² As abordagens cirúrgicas têm sido necessárias em cerca de 42% dos casos.⁶

O tempo médio de emulsificação para remoção da substância aderida à pele variou de 20 minutos a algumas horas.^{6,10,11} Alguns autores relatam experiências de casos clínicos em que, após uma hora do acidente, a massa asfáltica foi emulsionada com solvente apropriado por 20 minutos podendo ser removida sem agressão à pele, seguida de extubação e conclusão do tratamento.¹¹ Dessa forma, é importante ressaltar o longo período

durante o qual o paciente relatado ficou exposto à substância até a sua remoção, o que provavelmente contribuiu para as complicações infecciosas e consequente internação prolongada, o que reflete o desafio dos serviços de saúde em lidar com casos dessa natureza, especialmente pela escassez de informações científicas publicadas na literatura.

O prognóstico desses pacientes depende da idade, extensão da queimadura e lesões por inalação, sendo pior naqueles com idade superior a 60 anos, grandes queimados (mais de 40% da SC) e presença de queimaduras em vias aéreas.³ Com a finalidade de se obter uma boa qualidade de vida após o acidente, são necessários cuidados otimizados e multidisciplinares na fase aguda e tardia da queimadura, evitando-se, assim, sequelas emocionais e cicatrizes inestéticas.^{1-4,21} A melhora dos resultados cicatriciais, após a remoção do asfalto, depende de muitos cuidados com a ferida, como desbridamento, enxertos e terapêuticas cicatrizantes.¹⁰

CONCLUSÃO

Mesmo com uma imensa malha rodoviária no país, a queimadura por massa asfáltica quente continua sendo pouco discutida na literatura brasileira e mundial, e o seu tratamento permanece indefinido. Esta situação promove desafios terapêuticos no sistema de saúde e resulta em malefícios para os pacientes, decorrentes do manejo tardio, o que prolonga o tempo de internação e amplia os custos do tratamento.

Tendo em vista o cenário atual de crescente pavimentação das vias de transporte e evolução das tecnologias, conclui-se que há uma emergente necessidade de que mais discussões acerca do tema sejam fomentadas e publicadas na literatura. A queimadura por asfalto quente é uma condição de fácil diagnóstico, terapêutica simples e barata, porém exige aprendizado prévio e específico do médico-assistente. Por isso, a elucidação de casos com apresentação clínica, manejo e evolução se torna essencial para propagação do conhecimento acerca do tema. ●

REFERÊNCIAS:

1. Vale ECS. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. *An Bras Dermatol*. 2005;80:9-19.
2. Silva KP, Caparróz MR, Torquato JA. Prevalência de complicações respiratórias em pacientes com queimaduras internados num hospital público estadual de São Paulo. *Rev Bras Queimaduras*. 2010;9(4):130-5.
3. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: Introduction. *BMJ*. 2004;328(7452):1366-8.
4. Dias LDF, Oliveira AF, Juliano Yara, Ferreira LM. Unidade de Tratamento de Queimaduras da Universidade Federal de São Paulo: estudo epidemiológico. *Rev Bras Cir Plást*. 2015;30(1):86-92.
5. Kilshaw AD, Chang C, Jivan S. Consistency an issue? – A review of UK burns service online information on burns first aid. *Burns*. 2019;45(1):258-60.
6. Yamazaki E, Shido K, Yamazaki K, Aiba S. Edible oil methods to remove asphalt on burns. *J Dermatol*. 2018;45(11):1331-36.
7. Burchardt T, Assmann T, Schulte KW, Ruzicka T, Eumann NJ. Management of dermatologic industrial accidents. Skin burns by bitumen as an example. *Hautarzt*. 2003;54(4):376-7.
8. Hettiaratchy S, Dziewulski P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. *BMJ*. 2004;329(7458):148.

9. D'Avignon LC, Hogan BK, Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, Cancio LC, et al. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. *Burns*. 2010;36(6):773-9.
10. Bosse GM, Wadia SA, Padmanabhan P. Hot asphalt burns: a review of injuries and management options. *Am J Emerg Med*. 2014;32(7):820.e1-3.
11. Bozkurt A, O'Dey D, Pallua N. Treatment of hot bitumen-contact-burn injuries. *Burns*. 2008;34(7):1053-4.
12. Iuchi M, Sugiyama M, Oyatsu Y, Fukai T. The comparative study of solvents to expedite removal of bitumen. *Burns*. 2009;35(2):288-93.
13. Fustinoni S, Campo L, Cirila PE, Martinotti I, Buratti M, Longhi O, Foà V, et al. Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in asphalt workers. *Occup Environ Med*. 2010;67(7):456-63.
14. Pruitt BA, Edlich RF. Treatment of bitumen burns. *Ann Emerg Med*. 1982;11(12):697.
15. Scussiato LA, Sarquis LMM, Kirchof ALC, Kalinke LP. Epidemiological profile of serious accidents at work in the State of Paraná, Brazil, 2007a 2010. *Epidemiol Serv Saúde*. 2013;22(4):621-30.
16. Silveira CA, Robazzi MLCC, Walter EV, Marziale MHP. Acidentes de trabalho na construção civil identificados através de prontuários hospitalares. *Rev Esc Minas*. 2005;58:39-44.
17. Mangas RMN, Gómez CM, Thedim-Costa SMF. Acidentes de trabalho fatais e desproteção social na indústria da construção civil do Rio de Janeiro. *Rev Bras Saude Ocup*. 2008;33:48-55.
18. Pafadache C, Zanini RR, Souza AM. Estudo das taxas de letalidade por acidente de trabalho no Rio Grande do Sul. *Brasil. Espacios*. 2014;35(3):4.
19. Nawrocki PS, Thompson H. Using baby oil to remove asphalt from burn. *CJEM*. 2016;18(3):239-40.
20. Serdar B, Lee D, Dou Z. Biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and DNA damage: a cross-sectional pilot study among roofers in South Florida. *BMJ Open*. 2012 19;2(4):e001318.
21. Sheridan RL, Hinson MI, Liang MH, Nackel AF, Schoenfeld Da, Ryan CM, et al. Long-term outcome of children surviving massive burns. *JAMA*. 2000; 283(1):69-73.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Julia Silva Marra |  ORCID 0000-0003-0422-1997


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

Kioshe Rodrigues Siracava |  ORCID 0000-0002-2859-9903


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

Leonardo Teodoro Duarte Alves |  ORCID 0000-0003-2475-4002

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

Talissa Gomes Silva de Souza |  ORCID 0000-0002-0053-3590

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

Mabel Duarte Alves Gomides |  ORCID 0000-0003-1253-9428

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.



Reconstrução de defeito de espessura total em asa nasal utilizando retalho de transposição do sulco nasogeniano combinado com retalho em dobradiça

Reconstruction of a full-thickness alar defect using a nasolabial flap combined with hinge flap

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130007>

RESUMO

A região nasal é local frequente de carcinomas queratinocíticos, e sua anatomia, seu relevo e sua tridimensionalidade peculiares tornam o reparo cirúrgico desafiador. Eventualmente, em situações de maior complexidade, uma única técnica pode não ser suficiente para a restauração da anatomia original, sendo necessária a associação de métodos. Neste artigo, descrevemos uma estratégia para reconstrução de defeito de espessura total em asa nasal, incluindo margem nasal, a partir da combinação de retalho de transposição do sulco nasogeniano com retalho em dobradiça. Trata-se de um procedimento seguro, dependente da mobilização de tecido local e realizado em um único tempo cirúrgico.

Palavras-chave: Retalhos cirúrgicos. Neoplasias nasais. Neoplasias cutâneas. Cirurgia de Mohs. Carcinoma basocelular

ABSTRACT

The nasal region is a frequent site of keratinocyte carcinomas. Its peculiar anatomy, contour, and three-dimensionality make surgical repair challenging. Eventually, in situations of greater complexity, a single technique may not be sufficient to restore the original anatomy, requiring the association of methods. This article describes a strategy for reconstructing a full-thickness alar defect, including the nasal margin, based on the combination of a nasolabial transposition flap with a hinge flap. It is a safe procedure, dependent on the mobilization of local tissue and performed in a single surgical procedure.

Keywords: *Surgical flaps. Nose neoplasms. Skin neoplasms. Mohs surgery. Carcinoma, basal cell*

Relato de caso

Autores:

Paula Hitomi Sakiyama¹
Thiago Augusto Ferrari¹
Raíssa Rigo Garbin¹
Alexandre Luiz Weber¹

¹ Hospital Santa Casa de Curitiba, Serviço de Dermatologia, Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência

Paula Hitomi Sakiyama
E-mail: paulasaki@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 10/09/2020

Decisão final: 04/03/2021

Como citar este artigo: Sakiyama PH, Ferrari TA, Garbin RR, Weber AL. Reconstrução de defeito de espessura total em asa nasal utilizando retalho de transposição do sulco nasogeniano combinado com retalho em dobradiça. *Surg Cosmet Dermatol*. 2021;13:e20210004.



INTRODUÇÃO

A região nasal é local frequente de carcinomas queratinocíticos, e sua anatomia, seu relevo e sua tridimensionalidade peculiares tornam desafiador o reparo cirúrgico. O tratamento objetiva atingir a cura oncológica com máxima preservação funcional e bom resultado estético, visto que cicatrizes inestéticas e deformidades pós-operatórias podem causar impacto psicológico. A escolha do método de fechamento do defeito cirúrgico dependerá do seu tamanho e de sua localização. Eventualmente, em cenários complexos, a associação entre métodos pode ser necessária para restaurar a anatomia original.^{1,2} Neste artigo, relatamos a reconstrução, em um único estágio, de defeito de espessura total em asa nasal, incluindo a margem nasal, a partir da combinação de técnicas: o retalho de transposição do sulco nasogeniano com o retalho em dobradiça.

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 61 anos, com antecedente de carcinoma basocelular (CBC) de subtipo não especificado em asa nasal 14 anos antes, abordado cirurgicamente por técnica convencional com fechamento por retalho bilobado. Apresentou, adjacente à cicatriz cirúrgica, placa eritematosa, deprimida, mal delimitada e infiltrada em asa nasal esquerda, medindo 0,5cm x 0,5cm. O exame histopatológico, obtido por biópsia incisional, evidenciou CBC infiltrativo com invasão perineural associada. Considerando a possibilidade de tratar-se de uma recidiva, subtipo histológico agressivo, invasão perineural e localização em área de alto risco, optou-se por tratamento segundo a técnica de cirurgia micrográfica de Mohs (CMM).

A lesão foi submetida à CMM, sob anestesia local, com obtenção de margens cirúrgicas livres no segundo estágio, resultando em defeito cirúrgico de espessura total na asa nasal esquerda, incluindo a margem nasal (Figura 1). Devido à complexidade e às dimensões do defeito, o reparo foi realizado com a associação entre duas técnicas: retalho de transposição do sulco nasogeniano, para compor o teto do defeito, associado ao retalho em dobradiça, com a finalidade de reconstruir o assoalho. Para o retalho em dobradiça, foi utilizado o triângulo de Burow previsto da dog ear que se forma na execução do retalho de transposição de sulco nasogeniano. Esse triângulo foi incisado superiormente ao defeito, preservando um pedículo profundo na sua porção distal e desepitelizando a área que seria desprezada, e rebatido como uma dobradiça para formar o forro nasal. Em seguida, o retalho de transposição de sulco nasogeniano foi incisado conforme a técnica usual, e posicionado sobre o retalho em dobradiça, formando a cobertura externa da asa nasal. Ao nível da margem nasal, ambos os retalhos foram suturados borda a borda (Figura 2).

A paciente apresentou boa evolução pós-operatória, com resultado satisfatório tanto do ponto de vista funcional quanto estético (Figura 3).

DISCUSSÃO

Tumores queratinocíticos de alto risco, como o descrito no caso, são idealmente abordados por CMM. O método, que permite a avaliação próxima a 100% das margens cirúrgicas, mostra maiores índices de cura e menores taxas de recidiva

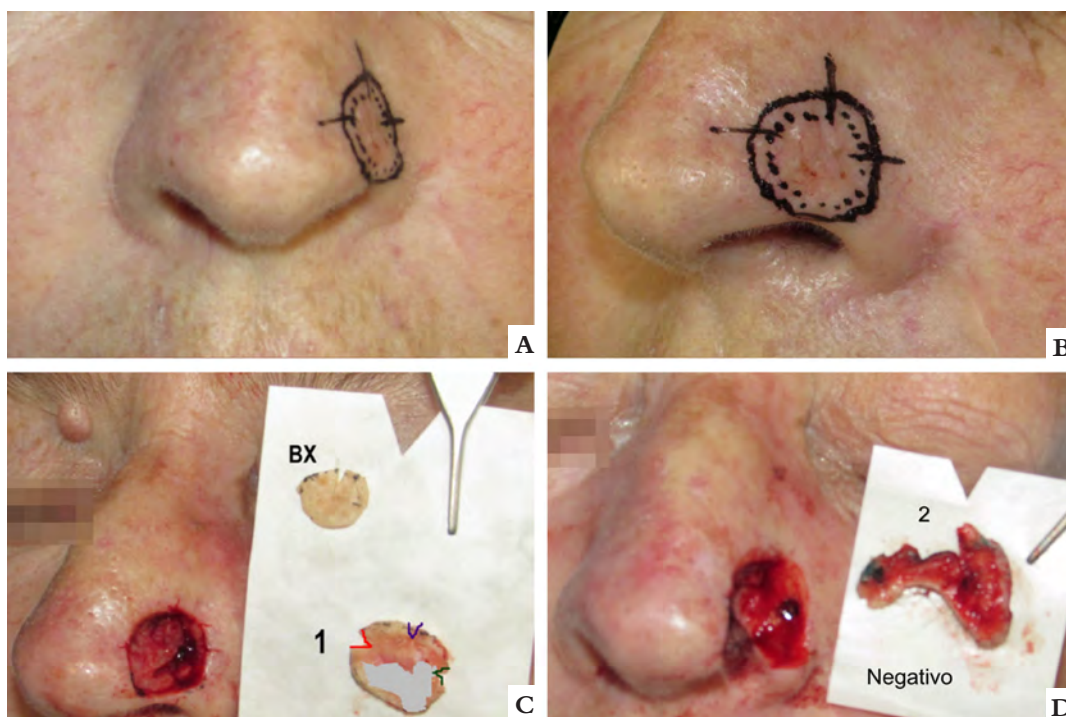


FIGURA 1: A e B - Lesão demarcada com auxílio dermatoscópico em asa nasal esquerda. Marcação de margem de 2mm e nicks. C - Defeito cirúrgico após remoção da peça com margem exígua no primeiro estágio, apresentando tumor residual. D - Defeito cirúrgico final, de espessura total, com margens livres no segundo estágio cirúrgico

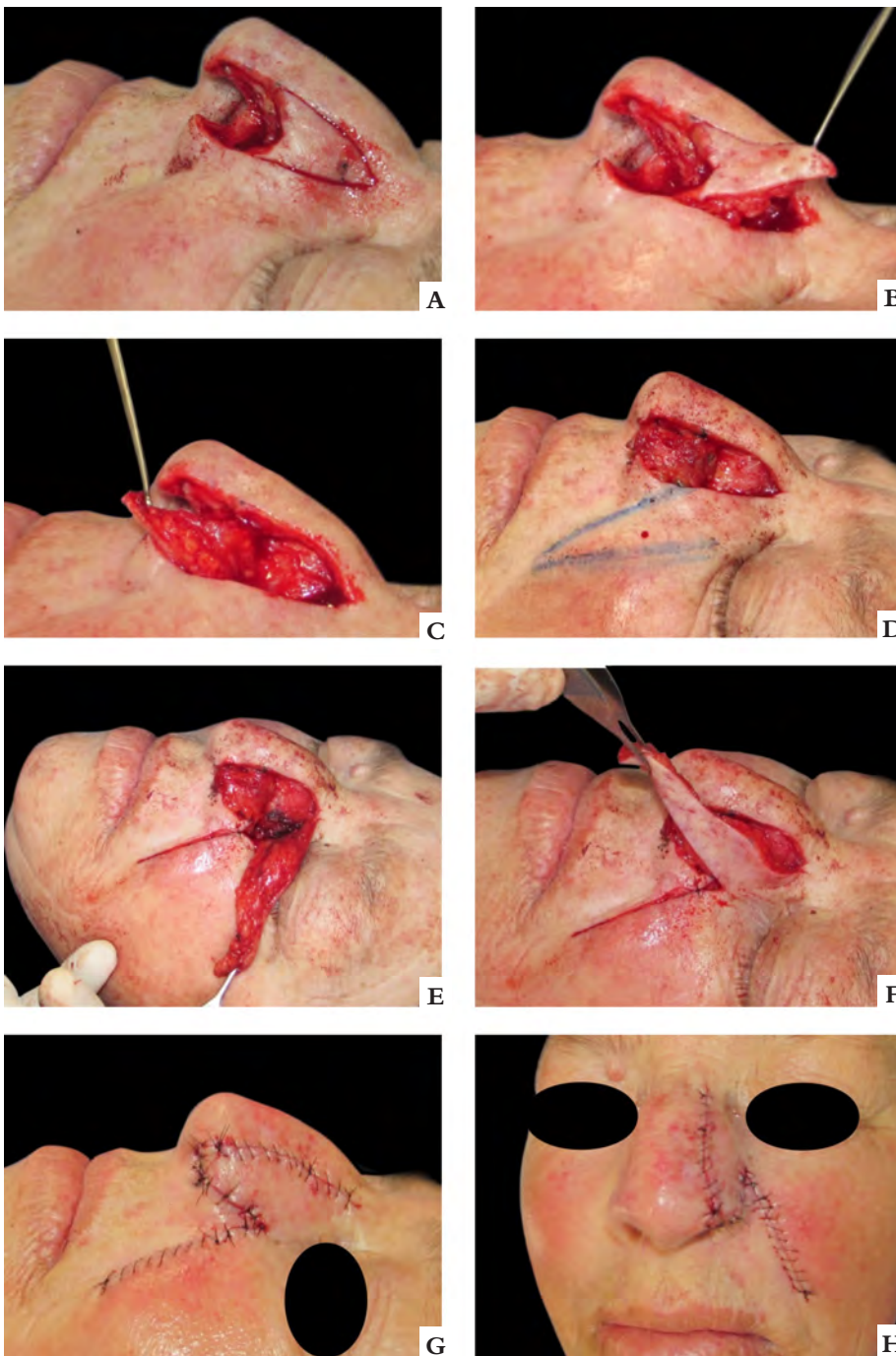


FIGURA 2: A - Incisão do triângulo de Burrow, superiormente ao defeito cirúrgico, em área que seria desprezada com a movimentação do retalho de transposição do sulco nasogeniano. B - Descolamento do triângulo, mantendo pedículo profundo distal. C - Triângulo rebatido em dobradiça para formar o assoalho nasal. D - Após posicionamento do triângulo e sutura dos tecidos adjacentes, o retalho de transposição do sulco nasogeniano é programado. E - O retalho é incisado acompanhando o sulco nasogeniano. Após liberado dos planos profundos, é realizado o fechamento do defeito secundário por planos de sutura. F - Movimento de transposição do retalho sobre o assoalho nasal, criado a partir do retalho em dobradiça. G - Após sutura dos tecidos adjacentes, é feita correção do comprimento dos retalhos e, ao nível da margem nasal, suas porções distais foram suturadas borda a borda. H - Pós-operatório imediato

quando comparado à técnica convencional, em que a análise é amostral. Além disso, permite a preservação de tecido sadio, fator importante na abordagem de áreas nobres.^{3,4} No entanto, mesmo com a maior conservação possível de tecido, a reconstrução da região nasal permanece desafiadora, especialmente em quadros extensos ou complexos, como o relatado, em que a exérese do tumor resultou em um defeito de espessura total na asa nasal, envolvendo a margem nasal.

O reparo dos defeitos nasais de espessura total deve incluir a recriação da cobertura cutânea, do revestimento interno e do suporte estrutural, conforme necessário.^{5,6} A falha em fornecer suporte mucoso adequado nos defeitos maiores pode levar a contração cicatricial e/ou falha na estrutura de retalhos ou enxertos sobrepostos, motivo que torna esta etapa do procedimento a mais crítica.

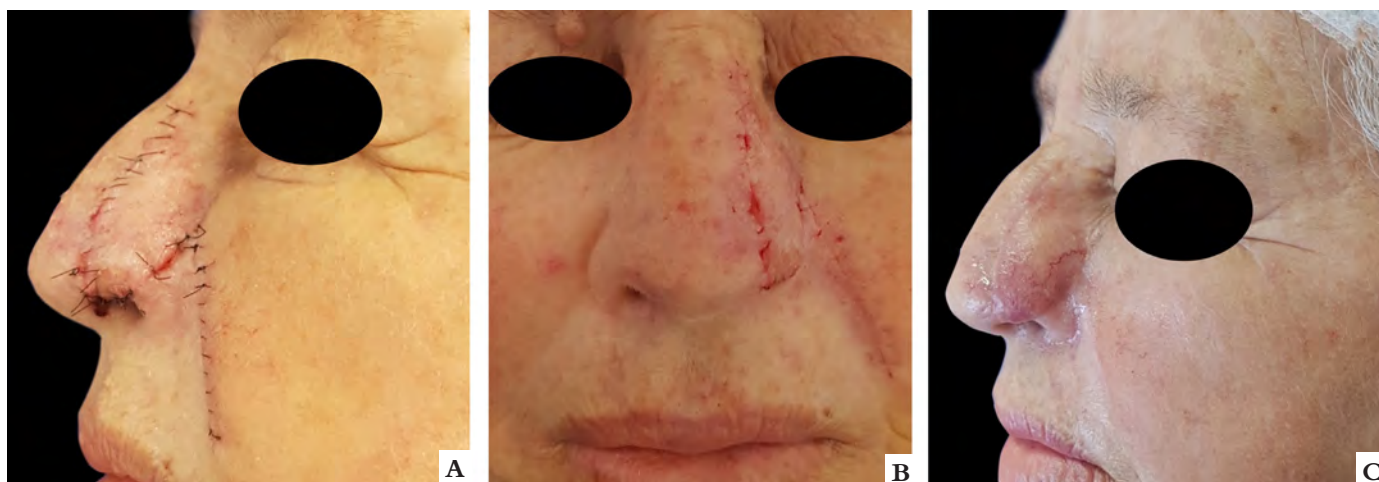


FIGURA 3: A e B - Aspecto clínico no sétimo dia de pós-operatório, com retirada dos pontos. C - Aspecto clínico na quarta semana de pós-operatório

Atualmente, várias técnicas são descritas para reparo de pequenos defeitos envolvendo mucosa, como o retalho cutâneo em dobradiça, retalho paramediano frontal (RPF) dobrado, enxerto de pele de espessura total e retalho vestibular bipediculado de avanço. Quando o acometimento é mais extenso, as opções de RPF dobrado, enxerto de pele de espessura total com um RPF sobreposto ou retalhos intranasais (retalho em dobradiça mucopericondrial do septo, retalho composto condromucoso do septo) são alternativas. Os retalhos intranasais devem ser executados sob sedação ou anestesia geral. As demais opções mencionadas, entretanto, podem ser implementadas com sucesso sob anestesia local em casos selecionados.⁷

Para permitir sustentação tecidual e impedir o movimento da válvula nasal durante a inspiração, a maioria dos procedimentos inclui enxerto de cartilagem, porém seu emprego não é imperativo, a exemplo da técnica utilizada neste relato. O retalho em dobradiça, com sua porção distal suturada aos tecidos remanescentes e rebatida de encontro ao retalho de transposição para confecção da dobra nasal, promoveu adequado efeito de tenda, permitindo a livre passagem de ar pelas narinas. A disposição tecidual, formando um “sanduíche” pela combinação do retalho em dobradiça com a transposição do sulco nasogeniano para cobertura da pele, promoveu adequada rigidez estrutural, impedindo seu colapso durante a inspiração.^{8,9}

Uma opção de retalho descrita por Spear e colaboradores, em 1987, e mais recentemente publicada com detalhes por Cook, também permite a reconstrução sem enxerto de cartilagem. Contudo, apesar de ter sido originalmente descrita como reconstrução em tempo único, pode exigir uma segunda cirurgia para refinamento devido à espessura tecidual que, além de

comprometer a estética, também afeta a funcionalidade, já que o estreitamento da narina prejudica a respiração.^{8,10}

É importante ressaltar que a técnica em dobradiça impõe exame metucioso da área doadora, que deve ter o mínimo de dano actínico possível, a fim de evitar-se o desenvolvimento de neoplasias no futuro, pois, ao ser rebatida para formar o assoalho nasal, ocupará um local de difícil avaliação e seguimento. Além disso, é fundamental garantir que as margens não apresentem neoplasia residual para não transferir tecido tumoral para o interior da cavidade nasal.⁵ A abordagem pela técnica de CMM, como no caso exposto, tem maiores chances de atingir esse resultado.

Acreditamos que a combinação de retalhos relatada oferece vantagens em relação às demais técnicas cirúrgicas disponíveis, dentre elas: execução em um único tempo cirúrgico, realização sob anestesia local, menor risco de necrose em comparação ao uso de enxerto cutâneo, menor sangramento comparado aos retalhos provenientes da cavidade nasal e relativa preservação de pele, poupando o reservatório tecidual da frente, que seria utilizado no RPF.

CONCLUSÃO

A combinação do retalho de transposição do sulco nasogeniano com o retalho em dobradiça representa uma boa opção para reconstrução de defeitos de espessura total em asa nasal, incluindo os que acometem a margem nasal, com resultado estético e funcional satisfatórios. Apresenta-se como um método seguro, dependente da mobilização de tecido local para sua execução e realizado em um único tempo cirúrgico, reduzindo os custos e morbidade inerentes a procedimentos adicionais. ●

REFERÊNCIAS

1. Joseph AW, Truesdale C, Baker SR. Reconstruction of the Nose. Clin North Am. 2020;27(1):43-54.
2. Cerci FB, Kubo E. Reconstrução nasal após cirurgia micrográfica de Mohs: análise de 208 casos. Surg Cosmet Dermatol. 2020;12(1):42-50.
3. Cernea SS, Gontijo G, Pimentel ERA, Tarlé RG, Tassara G, Ferreira JASLB, et al. Diretrizes de indicações de cirurgia micrográfica de Mohs nos tumores da pele. An Bras Dermatol. 2016;91(5):621-7.
4. Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM, Fazio MJ, Hruza GJ, Roenigk RK, et al. Understanding Mohs micrographic surgery: a review and practical guide for the nondermatologist. Mayo Clin Proc. 2017;92(8):1261-71.
5. Taeda A, Akimoto M, Park K, Kounoike N, Shimakura Y, Nemoto M, et al. Single-stage reconstruction of a full-thickness alar defect using a folded nasolabial flap combined with a redundant skin turnover flap. J Craniofac Surg. 2014;25(6):2144-6.
6. Bedwani NH, Rizkalla M. Single-stage reconstruction of full-thickness nasal alar defect using bilobed and turnover flaps. J Craniofac Surg. 2020;31(2):e169-71.
7. Cerci FB, Dellatorre G. Retalho paramediano frontal associado a retalho em dobradiça para reparo de defeito em ponta nasal. An Bras Dermatol. 2016;91(5 Supl 1):S140-3.
8. Sanchez FH, Estefan JL, Fernandez ID. Reconstrução completa de asa nasal com retalho de Spear após cirurgia micrográfica de Mohs no tratamento de carcinoma basocelular. Surg Cosmet Dermatol. 2013;5(4):3559.
9. Sanchez FH, Estefan JL, Fernandez ID. Reconstrução nasal complexa com combinação de retalhos bilaterais em dobradiça e retalho paramediano frontal, após cirurgia de Mohs. Surg Cosmet Dermatol. 2013;5(4):355-9.
10. Lane JE, Hsia LB, Merritt BG. Reconstruction of large transmural nasal defects with a nasolabial turnover interpolation flap. Dermatol Surg. 2020;46(7):899-903.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Paula Hitomi Sakiyama |  ORCID 0000-0001-7813-8294

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.

Thiago Augusto Ferrari |  ORCID 0000-0003-4874-4837

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.

Raíssa Rigo Garbin |  ORCID 0000-0002-9771-1209

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.

Alexandre Luiz Weber |  ORCID 0000-0002-4862-5777

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.



Retalho leste-oeste: uma ferramenta útil para reconstruir defeitos na ponta nasal

East-west advancement flap: a useful tool to reconstruct nasal tip defects

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130010>

RESUMO

A reconstrução de defeitos nasais secundários ao câncer de pele não melanoma representa um desafio cirúrgico, especialmente na ponta nasal, pela sua limitada frouxidão local e possíveis assimetrias. Existem múltiplas técnicas para realizar esse fechamento, mas a maioria são retalhos de locais distantes que podem levar a resultados menos estéticos. Apresentamos dois casos de pacientes masculinos com carcinoma basocelular na ponta nasal, onde foi feita uma reconstrução com o retalho leste-oeste após exérese do tumor, com uma modificação no retalho em um dos pacientes, obtendo-se um bom resultado estrutural e estético.

Palavras-chave: Retalhos cirúrgicos; Carcinoma basocelular; Nariz; Procedimentos cirúrgicos dermatológicos

ABSTRACT

The reconstruction of nasal defects secondary to non-melanoma skin cancer represents a surgical challenge, especially in the nasal tip, due to its limited local laxity and possible asymmetries. There are multiple techniques to perform this closure, but most are flaps from distant locations that can lead to less aesthetic results. We present two cases of basal cell carcinoma on the nasal tip, where reconstruction with the east-west advancement flap was performed after tumor excision, with a modification of the flap in one of the patients, obtaining a good structural and aesthetic result.

Keywords: Surgical flaps; Carcinoma, basal cell; Nose; Dermatologic surgical procedures

Relato de caso

Autores:

Katherine Santacoloma¹
Barbara Cirauda¹
Marcela Duarte Benez Miller¹
Guillermo Loda¹

¹ Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Prof. Rubem David Azulay Institute of Dermatology, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência:

Katherine Santacoloma
E-mail: ksantacoloma9@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.
Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 04/09/2020
Decisão final: 04/03/2021

Como citar este artigo: Santacoloma K, Cirauda B, Miller MDB, Loda G. Retalho leste-oeste: uma ferramenta útil para reconstruir defeitos na ponta nasal. *Surg Cosmet Dermatol*. 2021;13:e20210010.



INTRODUÇÃO

O nariz é um dos locais mais comuns do câncer de pele e representa um desafio cirúrgico por causa da sua limitada frouxidão local, especialmente na ponta nasal. Necessita, muitas vezes, de reconstrução com retalhos de localizações distantes, que podem causar problemas estéticos em relação a textura, cor da pele, cicatrizes grandes e visíveis e possível comprometimento da anatomia das bordas das asas nasais. O retalho leste-oeste é um retalho de avanço horizontal, útil para defeitos de tamanho pequeno a médio, fácil de desenhar e executar, com pouco movimento dos tecidos e ótimo resultado estético, preservando a arquitetura nasal e camuflando bem as linhas de sutura.^{1,2} Apresentamos dois casos em que foi realizado com sucesso esse tipo de retalho, com uma modificação no retalho em um dos pacientes.

RELATO DO CASO 1

Homem de 65 anos, com hipertensão arterial controlada, consultou o serviço de cirurgia dermatológica por apresentar um carcinoma basocelular nodular na ponta nasal, comprovado por biópsia com dois anos de evolução. O tamanho do tumor era 1,3 x 1,0cm e se localizava no lado esquerdo da ponta nasal, próximo da borda livre da asa nasal (Figura 1). Foram realizados exérese do tumor com controle das margens cirúrgicas por con-

gelação e reparo com retalho leste-oeste.

Em relação à abordagem cirúrgica, primeiro foi demarcado o tumor com uma margem de 4mm e, posteriormente, completou-se o desenho do retalho com dois triângulos. O primeiro triângulo superior foi acima do defeito, e o segundo inferior foi na linha média nasal, no meio da columela. Após a anestesia tumescente e exérese da lesão, confirmou-se que as margens estavam livres pelo controle intraoperatório por congelação. Posteriormente, removeram-se os dois triângulos e realizou-se o descolamento do retalho, movimentando-se o tecido, através de um avanço horizontal, da ponta nasal até a região lateral esquerda do defeito. A síntese do retalho foi por meio de sutura subdérmica com fios 5.0 absorvíveis e pontos simples na superfície com nylon 5.0 (Figura 2). As suturas foram retiradas em uma semana, com um ótimo resultado estético (Figura 3).

RELATO DO CASO 2

Homem de 57 anos sem comorbidades, também com diagnóstico de carcinoma basocelular nodular. O tamanho do tumor era 1,0 x 0,9cm e se localizava na região supraponta nasal com um ligeiro desvio para o lado direito (Figura 4). Foram realizados exérese do tumor com controle das margens por con-

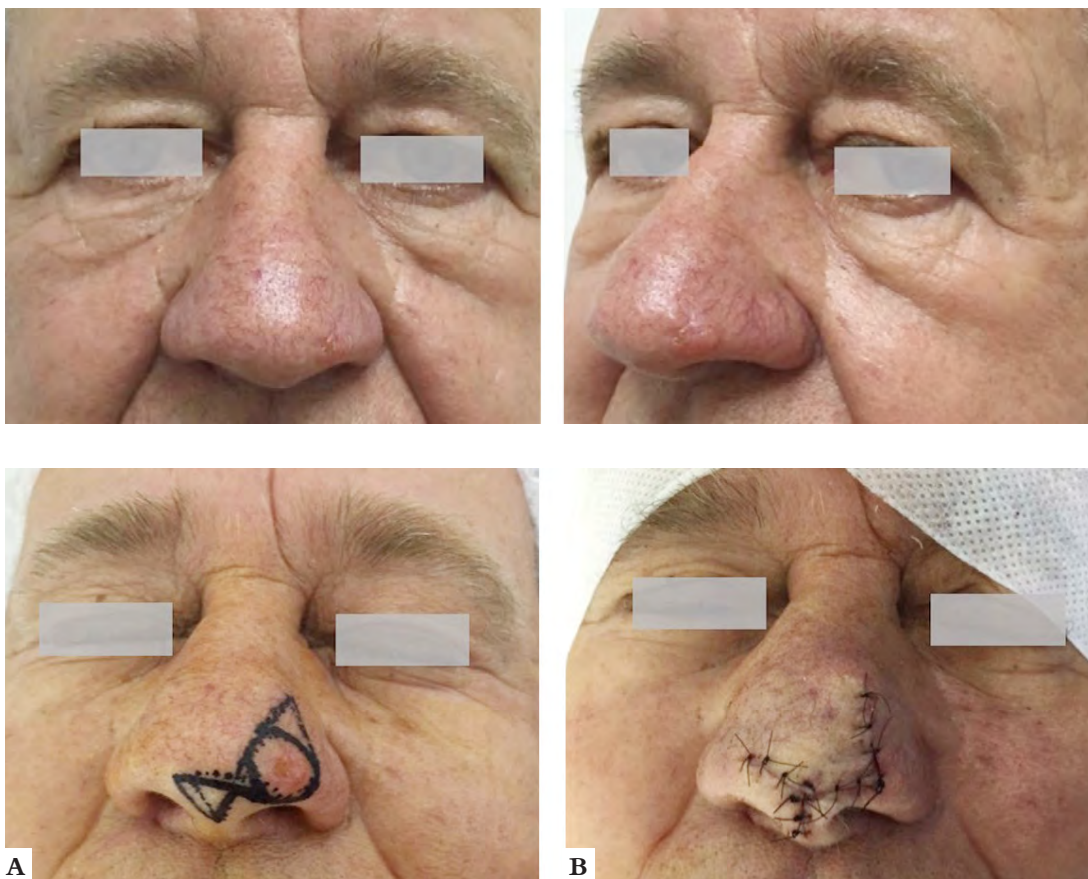


FIGURA 1: Paciente 1. Carcinoma basocelular na ponta nasal do lado esquerdo, perto da asa nasal

FIGURA 2: Paciente 1.
A - Demarcação do tumor e desenho do retalho leste-oeste.
B - Resultados imediatos após a cirurgia

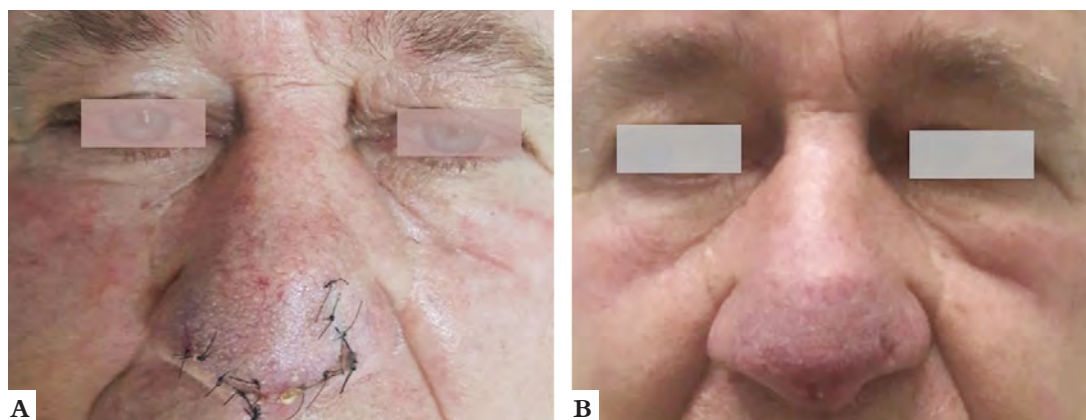


FIGURE 3: Paciente 1.
A - Resultados depois de uma semana da cirurgia com as suturas.
B - Sem as suturas

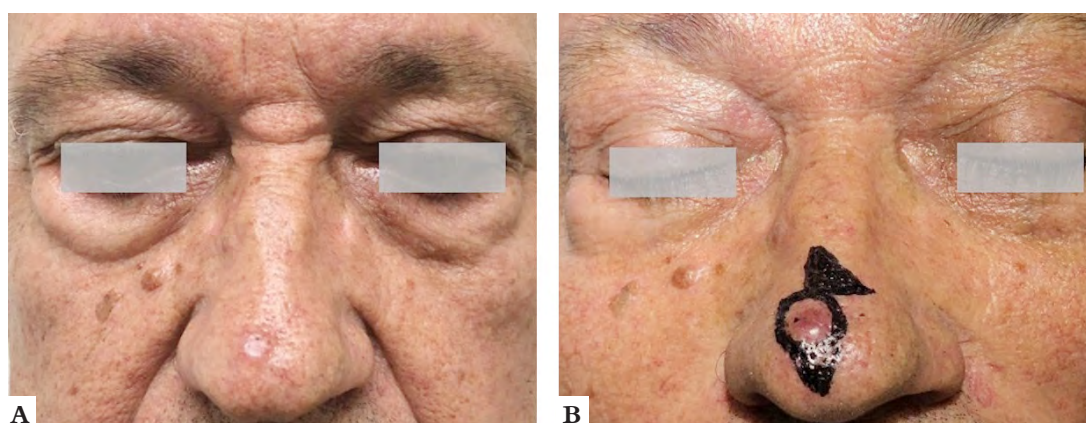


FIGURE 4: Paciente 2.
A - Carcinoma basocelular na ponta nasal.
B - Demarcação do tumor e desenho do retalho leste-oeste modificado

gelação e fechamento com retalho leste-oeste.

A abordagem cirúrgica foi semelhante à do primeiro paciente, mas realizou-se uma modificação no desenho do retalho. Neste caso, o primeiro triângulo foi do lado esquerdo do defeito, começando na parte superior do mesmo, e o segundo triângulo inferior foi abaixo do defeito, na linha média nasal. Depois da exérese do tumor, de se terem removido os dois triângulos e de se ter realizado um bom descolamento, movimentaram-se os tecidos horizontalmente e bilateralmente desde a parte lateral até o meio da ponta nasal. O fechamento se deu com a síntese tecidual, idêntica ao caso anterior (Figura 5). O pós-operatório, com três meses de acompanhamento, evidenciou excelente resultado (Figura 6).

DISCUSSÃO

O retalho leste-oeste consiste em um movimento de avanço horizontal. Foi descrito por Perry Robins e foi baseado no uso de triângulos de Burrow para fechar defeitos.^{1,2} O retalho de triângulos de Burrow pode ser pensado como a metade de um retalho de avanço A-T, sendo algumas das suas vantagens ter um pedículo em que há escassas reservas de tecido ou em áreas desafiadoras como aquelas próximas às bordas livres.³ Evidenciou-se essa condição no primeiro caso, em que o defeito estava

muito perto da borda livre da asa nasal esquerda. Com esse tipo de reconstrução, evitou-se sua deformidade.

Além do uso na região da ponta nasal, a abordagem com triângulos de Burrow pode ser realizada em outras áreas como a asa nasal, o lábio superior, região malar perto do rebordo orbitário (nomeado “J-plastia” por Kouba e Miller), na frente e têmpora, entre outras.^{2,3,4}

Porém, a importância desse retalho para os defeitos na ponta nasal está ligada a: alta frequência de câncer de pele nesta topografia; difícil mobilização do tecido cutâneo, devido a características anatômicas próprias; e defeitos no centro da face, que podem mudar radicalmente as características faciais e estéticas do indivíduo.^{1,2,5}

Em relação à confecção do retalho, realiza-se o primeiro triângulo de Burrow (superior) sobre o defeito cirúrgico com sua base tangenciando a porção superior do defeito e seu vértex em direção ao dorso nasal. Já o segundo triângulo (inferior) foi realizado na linha média nasal, no meio da columela, com seu vértex apontado para o lábio e sua base tangenciando uma linha horizontal feita a partir da porção inferior do tumor (Figura 7). Esse triângulo inferior é desenhado medialmente para que o retalho seja movido na direção de uma área cosmeticamente mais vantajosa.^{1,2,6}



FIGURE 5: Paciente 2.
A - Defeito após exérese do tumor.
B - Pontos-chave para aproximar o retalho

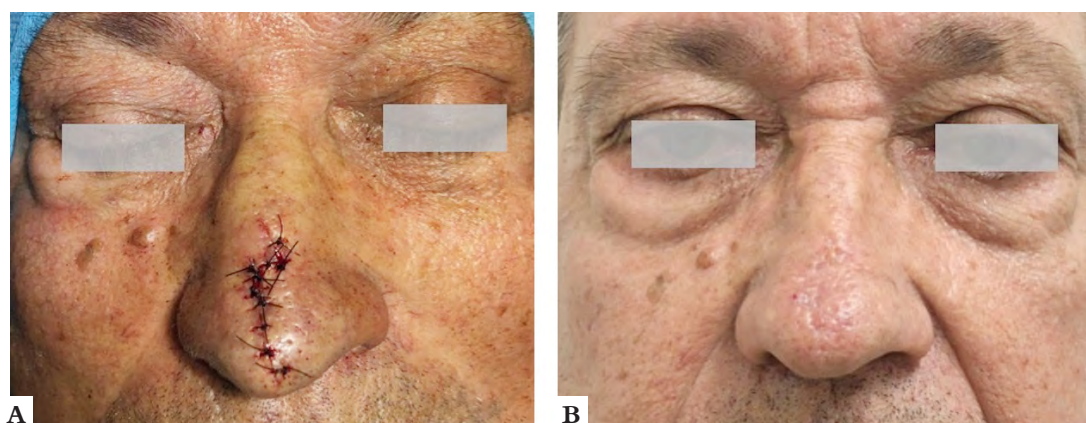


FIGURE 6: Paciente 2.
A - Resultados imediatos após a cirurgia.
B - Depois de três meses de acompanhamento

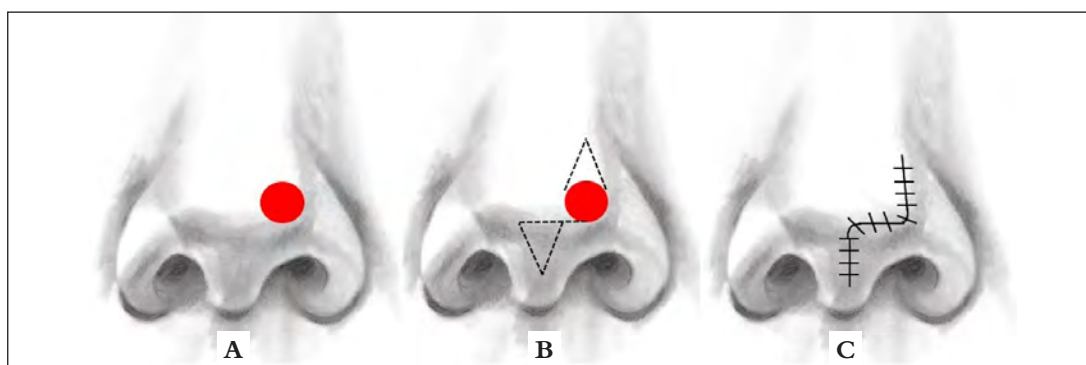


FIGURE 7:
A - Defeito na ponta nasal.
B - Desenho do retalho leste-oeste, com um triângulo de Burrow (superior) sobre o defeito cirúrgico e um segundo triângulo (inferior) na linha média nasal, no meio da columela.
C - Fechamento com as suturas

No segundo caso, foi feita uma adaptação do retalho devido à localização do carcinoma basocelular. Neste, o retalho foi desenhado com um triângulo inferior ao defeito e um triângulo superior no lado esquerdo do defeito, devido ao ligeiro desvio do tumor para o lado direito. Sendo assim, o retalho leste-oeste pode ser adaptado e seus triângulos reposicionados de acordo com a posição do tumor na ponta nasal.

A utilidade desse tipo de retalho é ótima quando se repa-

ram defeitos de tamanho pequeno a médio (<1,5cm de diâmetro) localizados na ponta nasal ou no dorso nasal lateralmente à supraponta nasal, como foi nos dois pacientes. Dentre os benefícios estão: a reconstrução mantida na mesma subunidade nasal, preservando a cor e textura da pele; o suprimento vascular é excelente pelo grande pedículo, com menor risco de necrose; o retalho permite fazer reconstruções sem distorção geométrica ou arquitetural; o nariz não é encurtado nem torcido e a borda

livre da asa nasal não é deformada; as linhas de sutura ficam bem camufladas nos eixos verticais e horizontais do nariz. Lembra-se ainda a vantagem da boa cicatrização na região, pois a maior parte da estrutura nasal é constituída por tecido conjuntivo, rico em glândulas sebáceas.^{1,2,5,6} Todos esses benefícios foram evidenciados nos dois casos, em que o resultado estético foi ótimo com uma semana e três meses de pós-operatório, respectivamente.

Por outro lado, algumas das limitações são os defeitos grandes, maiores que 1,5cm, porque os triângulos podem se tornar muito extensos, causando deformações locorregionais. Além disso, o tamanho do nariz influencia na escolha da técnica, pois narizes mais largos comportam defeitos maiores, enquanto narizes menos largos podem requerer movimentação de tecido lateral distante, resultando em uma aparência apertada do nariz.^{1,2,6}

CONCLUSÃO

O retalho leste-oeste descrito é um reparo esteticamente excelente para defeitos por câncer de pele de tamanho pequeno a médio, na ponta nasal. Além de ser de fácil desenho e execução, requer pouco movimento do tecido, esconde bem as linhas de sutura, mantém a cor e textura da pele da subunidade nasal, tem um pedículo largo diminuindo o risco de necrose e não causa distorção do nariz. Todos esses benefícios são fundamentais, porque algum defeito nessa área pode afetar seriamente as características faciais individuais. Nos casos bem selecionados, o resultado desse tipo de retalho de avanço horizontal pode ser superior ao retalho de rotação, que tem incisões longas, difíceis de disfarçar, ou melhor que o retalho de transposição, que pode causar distorção do tecido. ●

REFERÊNCIAS

1. Goldberg LH, Alam M. Horizontal advancement flap for symmetric reconstruction of small to medium-sized cutaneous defects of the lateral nasal supratip. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(4):685-9.
2. Magliano J, Abelenda MP, Navarrete J, Bazzano C. East-west flap after Mohs micrographic surgery. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(9):759-62.
3. Krishnan R, Garmn M, Nunez-Gussman J, Orengo I. Advancement flaps: a basic theme with many variations. *Dermatol Surg.* 2005;31(8):986-94.
4. Ascari-Raccagni A, Dondas A, Righini MG, Trevisan G. The east-west advancement flap (horizontal advancement flap) to repair a defect on the nose ala. *J EADV.* 2010;24(8):926-29.
5. Summers BK, Siegle RJ. Facial cutaneous reconstructive surgery: facial flaps. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):917-41.
6. Geist DE, Malony ME. The "East-West" advancement flap for nasal defects: re-examined and extended. *Dermatol Surg.* 2012;38(9):1529-34.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Katherine Santacoloma  ORCID 0000-0002-6645-7826

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

Barbara Ciraud  ORCID 0000-0003-0805-0160

Concepção e planejamento do estudo.

Marcela Duarte Benez Miller  ORCID 0000-0003-0289-5656

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

Guillermo Loda  ORCID 0000-0003-0511-0025

Aprovação da versão final do manuscrito.



Retalho retroauricular: um relato de caso

Retroauricular flap: case report

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130012>

RESUMO

O carcinoma basocelular (CBC) pode acometer a região auricular em diversas localizações e tamanhos variados, com ou sem comprometimento de cartilagem. Algumas vezes, as ressecções são pequenas, e as reconstruções são simples. Outras vezes, em lesões maiores, as reconstruções são mais complexas, considerando-se a restrita quantidade de pele do local e a peculiaridade das estruturas envolvidas. Relatamos o caso de um retalho retroauricular estagiado em dois tempos, após a exérese de um CBC na face posterior do pavilhão auricular direito com comprometimento parcial da cartilagem, evoluindo com ótimo resultado estético e funcional, tanto do pavilhão auricular quanto da área doadora.

Palavras-chave: Carcinoma basocelular; Retalhos cirúrgicos; Neoplasias cutâneas; Pavilhão auricular; Rotação

ABSTRACT

Basal cell carcinoma (BCC) can affect the auricular region in several locations and sizes, with or without cartilage involvement. Sometimes resections are small and reconstructions are simple. Other times, when the lesions are more extensive, reconstructions are more complex, considering the limited amount of skin in the area and the peculiarity of the structures involved. We report a case of a retroauricular flap staged in two stages, after the excision of a BCC on the posterior face of the auricle, with partial involvement of the cartilage, showing a great aesthetic and functional result both in the recipient and donor area.

Keywords: Carcinoma, basal cell; Surgical flaps; Skin neoplasms; Ear neoplasms; Rotation

Relato de caso

Autores:

Douglas Haddad Filho¹
Flávia Fenólio Nigro Marcelino²
Paola Assunção Mendes²
Marcela Haddad Parada³
Carolina Soutto Mayor Mangini³

¹ Universidade Santo Amaro, Cirurgia Plástica, São Paulo (SP), Brasil.

² Universidade Santo Amaro, Residência em Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.

³ Universidade Santo Amaro, Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Douglas Haddad Filho
Email: cirurgioplastica@dhclinica.com.br

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 25/03/2021

Decisão final: 25/03/2021

Como citar este artigo: Haddad Filho D, Marcelino FFN, Mendes PA, Parada MH, Mangini CSM. Retalho retroauricular: um relato de caso. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210012.



INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é uma neoplasia maligna que acomete majoritariamente indivíduos de pele clara, sendo responsável por 70% dos tumores cutâneos.^{1,2} Ocorre principalmente em áreas de pele expostas à luz solar e caracteriza-se por um alto potencial para invasão local e baixo risco metastático.^{3,4,5}

O pavilhão auricular pode ser acometido por essa lesão neoplásica, que deve ser removida cirurgicamente, considerando, sobretudo, seu potencial destrutivo local. A reconstrução é proporcional ao tamanho da lesão e das estruturas envolvidas, variando desde uma simples ressecção fusiforme de pele ou uma ressecção em cunha de pele e cartilagem até a reconstrução de todo o pavilhão a partir de enxertia de cartilagem e diversas etapas operatórias.^{5,6}

A anatomia da orelha é bastante complexa, sendo necessário conhecimento anatômico detalhado para um bom resultado cirúrgico. Sua região externa é composta pelo conduto auditivo e pavilhão auricular, ambos formados por cartilagem elástica, com vascularização escassa e recobertos por pele fina, sendo conectados ao pericôndrio.^{1,6}

RELATO DO CASO

Paciente A.C.L., 67 anos, sexo masculino, apresentou lesão ulcerada e sangrante com bordas elevadas em face posterior de pavilhão auricular direito, de início há dois anos e aumento progressivo. Ao exame da lesão, esta apresentava medidas de 5cm no sentido crânio-caudal e 2cm látero-lateral, com endurecimento da consistência do pavilhão, sugerindo a possibilidade de envolvimento da cartilagem.

Foi realizada a primeira cirurgia, sob anestesia geral, para a remoção da lesão. A remoção foi feita com margens de segurança de 0,5cm nas laterais, de toda a espessura da pele com pericôndrio e, parcialmente, da cartilagem de toda a extensão. No exame anatomopatológico por congelação, todas as margens estavam sem neoplasia (Figura 1).

Para cobrir o defeito, foi proposta a confecção de um retalho cutâneo da região retroauricular, com dimensões de 4 x 2cm aproximadamente, com maior eixo horizontal. Esse foi elevado e suturado na área receptora, respeitando-se uma ilha de pele onde reside o sulco retroauricular. As bordas dessa foram suturadas entre si, formando um tubo. O retalho permaneceu nessa condição por 21 dias (Figuras 2 e 3).

Após esse período, o retalho foi liberado de seu pedículo, e o túnel da pele do sulco retroauricular, desfeito (Figura 4). Assim, o retalho foi completamente suturado na área receptora, finalizando o fechamento do defeito (Figura 5). O fechamento da área doadora foi realizado por meio de um retalho de rotação, com extensão de 5cm (Figuras 6 e 7). Ambos os retalhos evoluíram com ótima perfusão (Figura 8).

DISCUSSÃO

O carcinoma basocelular e o espinocelular são neoplasias malignas de queratinócitos, denominadas “câncer de pele



FIGURA 1: Avaliação pré-operatória e demarcação da margem de segurança



FIGURA 2: Ressecção da lesão, incluindo toda a espessura da pele, o pericôndrio e a cartilagem acometida. Elevação do retalho retroauricular e síntese da ilha de pele no sulco retroauricular

não melanoma”; são as neoplasias mais incidentes, possuindo valores ainda em ascensão. Sexo masculino e idade avançada são fatores de risco independentes para o desenvolvimento do CBC. A exposição intensa e intermitente à radiação solar está associada ao desenvolvimento de CBC devido à mutagênese causada pela radiação ultravioleta, sendo essa exacerbada em indivíduos com pele clara, cabelos ruivos ou loiros e olhos claros.^{3,7,8,17,18,19}

A apresentação clínica mais comum do CBC é a forma de pápula ou nódulo perolado com telangiectasias e bordas elevadas e, em alguns casos, conta com a exibição de crostas ou ulceração central. Os pacientes podem queixar-se de uma ferida não cicatrizante, às vezes sangrante, assintomática ou pruriginosa. A biópsia do local é a conduta padrão para diagnóstico do CBC.



FIGURA 3: Sutura do retalho de interpolação na área cruenta da borda lateral da hélice da orelha



FIGURA 5: Fechamento completo do defeito primário e exposição da área doadora



FIGURA 4: Reabordagem após 21 dias e liberação do pedículo



FIGURA 6: Retalho de rotação para fechamento da área doadora

Algumas lesões podem exibir mais de um padrão histopatológico, sendo as formas nodular e micronodular as mais comuns. Os subtipos morfeiforme e infiltrativo, bem como lesões com alterações histopatológicas micronodulares ou basoescamosas, são variantes mais agressivas.^{3,7,17,18}

Enquanto a maior parte dos CBCs crescem indolentemente em relação à invasão local, uma pequena porção progride para tumores localmente avançados e metastáticos, geralmente por negligência.^{7,17,18}

Defeitos relacionados ao câncer de pele representam um dos motivos mais comuns para cirurgia reconstrutiva da orelha, sendo a opção de rotação de retalho uma alternativa à possibilidade do fechamento primário, pois esse pode ser deformante

para o pavilhão auricular.^{6,9,20,21}

A opção de reconstrução do pavilhão auricular com o retalho retroauricular estagiado (RRE) baseia-se, sobretudo, no abundante suprimento sanguíneo desse local, proveniente das artérias auricular posterior, temporal superficial e occipital. Concordamos com essa premissa, dado que existe uma extensa distribuição vascular no couro cabeludo. A irrigação do retalho retroauricular pode ser proveniente da artéria auricular posterior ou da artéria temporal superficial, dependendo da forma do retalho a ser utilizado. Mesmo sendo necessária a rotação estagiada, como aplicada no caso relatado, a qualidade da pele retroauricular é vantajosa para as reconstruções da face, considerando-se a coloração, textura e espessura do tecido. Além disso, a



FIGURA 7: Aspecto imediato da reconstrução



FIGURA 8: Aspecto tardio da reconstrução

área doadora da região posterior da orelha é escondida e conta, majoritariamente, com boa cicatrização.^{11,12,22,24,25}

No primeiro tempo cirúrgico, foi realizado um retalho de interpolação, ou seja, quando existe uma ilha de pele íntegra entre a área doadora e receptora, sendo esta responsável por manter o máximo possível da anatomia original do local, dado que o procedimento conta com uma ilha de pele sã no sulco auricular, entre a área doadora e receptora.^{1,13,23,24} Esse procedimento deve-se ao fato de que, após 21 dias, o retalho não depende mais de seu pedículo, sendo a área receptora a nova responsável pela irrigação desse tecido.

No segundo tempo cirúrgico, foi estabelecido o retalho de rotação, que consiste no deslocamento curvilíneo de tecido adjacente ao defeito cirúrgico, proveniente do couro cabeludo. Além disso, o retalho é capaz de abranger o defeito por meio do estiramento dos tecidos elásticos, causando a redireção da tensão do fechamento, dado que seus pontos de maior tensão percorrem sua borda distal, em vez de seu comprimento.^{14,15,16,26,27}

Críticas são feitas quanto à necessidade de rotação de retalho de couro cabeludo para fechamento da área doadora do retalho retroauricular. Porém, com esse procedimento, a área é facilmente fechada, no mesmo tempo da liberação do pedículo do retalho retroauricular, e, além disso, em situações de defeitos

ainda mais extensos, o retalho poderia ser ampliado em sua dimensão.^{23,24,26,27}

Outras opções de retalhos poderiam ser utilizadas para reconstrução, porém é necessário atentar-se para a possibilidade de comprometimento do sulco retroauricular ou para o uso de pele com características muito distintas do tecido do pavilhão.^{10,20,21,24}

Outra forma de utilizar esse retalho é verticalmente, sendo pediculado na região inferior. Porém, acredita-se que esse é mais vulnerável em relação à vascularização e, além disso, a área doadora também não se fecharia primariamente, necessitando de um retalho piloso em área glabra. Atente-se ainda ao fato de que a liberação de seu pedículo também seria necessária e, portanto, exigiriam-se dois tempos cirúrgicos.

Analisando a anatomia das artérias perfurantes dessa região, poderíamos pensar em elaborar um retalho que fosse transposto em tempo único. Porém, na prática, não acreditamos que qualquer retalho de couro cabeludo alcançasse a área receptora, mesmo que a rotação fosse em hélice.

CONCLUSÃO

O retalho de interpolação em dois tempos, seguido de um retalho de rotação, é um método eficaz para restabelecer o pavilhão auricular, sendo esse procedimento capaz de manter a anatomia da área receptora e da área doadora do retalho. ●

REFERÊNCIAS:


1. Pavezzi PD, Kondo RN, Pontello Júnior R, Lena CP, Kippert JP. Retalho de interpolação para fechamento de defeito cirúrgico na cauda da hélice da orelha. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(4):334-7.
2. Chinem VP, Miot HA. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305.
3. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-9.
4. Alexandre L, Silva RP, Tacani RE, Liebano RE. A importância da fisioterapia nas técnicas de reconstrução cutânea - enxertos e retalhos. *Fisioterapia Ser*. 2007;2(3):183-7.
5. Pereira CCA, Sousa VB, Silva SCMC, Lima Santana CNL, Carmo MCL, Macedo PRWC. Carcinoma basocelular de localização inusitada na orelha - reconstrução cirúrgica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2016;8(4):362-5.
6. Smith RM, Byrne PJ. Reconstruction of the ear. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(1):95-104.

7. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):303-17.
8. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):1-12.
9. Tinklepaugh A, Husain Z, Libby TJ, Ciocon D. Reconstruction of a full-thickness auricular defect after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. 2018;44(12):1595-8.
10. Hsueh Y, Shieh S. Two-stage retroauricular flap to reconstruct a helical rim defect. *Dermatol Surg*. 2009;35(11):1827-30.
11. Hénoux M, Espitalier F, Hamel A, Dréno B, Michel G, Malard O. Vascular supply of the auricle: anatomical study and applications to external ear reconstruction. *Dermatol Surg*. 2017;43(1):87-97.
12. Cerci FB. Retalho retroauricular estagiado para reconstrução de hélice após cirurgia micrográfica de Mohs. *An Bras Dermatol*. 2016;91(1):144-7.
13. Ramsey ML, Ellison CA, Al Aboud AM. Interpolated flaps. *StatPearls*. 2020[Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470521/>.
14. Pontes LT, Kimyai-Asadi A, Jih MH, Moraes AM, Stolf HO. Retalho de rotação para defeitos da asa. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(1):47-8.
15. Gadelha ADR, Costa IMC. Cirurgia dermatológica avançada: retalho de rotação. 3th ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2016.
16. Starkman SJ, Williams CT, Sherris DA. Flap basics I: rotation and transposition flaps. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(3):313-21.
17. Kim DP, Kus K, Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(1):13-24.
18. Tanese K. Diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Current Treat Opt Oncol*. 2019;20(2):13.
19. Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MVJ, Farah AB, Ferreira LM. Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Acta Cir Bras*. 2006;21(2):66-73.
20. 20-Aguilar EF. Ear reconstruction. *Clin Plastic Surgery*. 2004;31(1):87-91.
21. Iljin A, Antoszewski B, Durko M, Zieliński T, Pietruszewska W. External auditory meatus and/or conchal bowl reconstruction with postauricular island flap in patients with basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Pol*. 2018;72 (3):4-10.
22. Li Y, Cui C, Zhang R, Zhang Q, Xu Z, Xu F, et al. Anatomical and histological evaluation of the retroauricular fascia flap for staged auricular reconstruction. *Aesthet Plast Surg*. 2018;42(3):625-32.
23. Johnson TM, Fader DJ. The staged retroauricular to auricular direct pedicle (interpolation) flap for helical ear reconstruction. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(6): 975-8.
24. Faleiros HRP. Retalho retroauricular em ilha a pedículo superior, estudo anatomico e novos conceitos. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Dissertação de mestrado. 2003. Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/88965>.
25. Cordova A, D'Arpa S, Pirrello R, Giambona C, Moschella F. Retroauricular skin: a flaps bank for ear reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(1):S44-51.
26. Lo Piccolo MC. Rotation flaps-principles and locations. *Dermatol Surg*. 2015;41(10): S247-54.
27. Lo CH, Kimble FW. The ideal rotation flap: an experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(7):754-9.

AUTHORS' CONTRIBUTION:

Douglas Haddad Filho  ORCID 0000-0001-9304-4739

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.

Flávia Fenólio Nigro Marcelino  ORCID 0000-0003-4057-5143

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

Paola Assunção Mendes  ORCID 0000-0002-1116-9819

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.

Marcela Haddad Parada  ORCID 0000-0001-5616-829X

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

Carolina Soutto Mayor Mangini  ORCID 0000-0002-4354-1347

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



Terapia combinada de laser de CO₂ e luz intensa pulsada no tratamento de lesões vasculares

Combined CO₂ laser and intense pulsed light therapy in the treatment of vascular lesions

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130011>

RESUMO

As lesões vasculares congênitas podem ser divididas em: tumores e malformações. Os hemangiomas são tumores vasculares benignos decorrentes da proliferação anormal de células endoteliais; já as manchas em vinho do Porto são malformações vasculares de provável herança autossômica dominante. Até o presente momento, não há estudos sobre a associação entre luz intensa pulsada e laser de CO₂ como forma terapêutica destas patologias. A presente série de casos apresenta 10 casos de lesões vasculares tratadas com a combinação destas formas de irradiação. Conclui-se que esta terapia combinada pode ser efetiva na redução da espessura das lesões ou na atenuação da coloração.

Palavras-chave: Hemangioma; Lasers de gás; Terapia a laser; Terapia de luz pulsada; Malformações vasculares

ABSTRACT

Congenital vascular lesions can be subdivided into tumors and malformations. Hemangiomas are benign vascular tumors resulting from the abnormal proliferation of endothelial cells, whereas port-wine stains are vascular malformations of a possible autosomal dominant inheritance. To date, there are no studies associating the use of intense pulsed light and CO₂ laser as a therapeutic form for these pathologies. We present a series of 10 cases of vascular injuries treated with the combination of these forms of irradiation. This combined therapy can be effective in reducing the thickness of the lesions or in attenuating the color.

Keywords: Hemangioma; Lasers, gas; Laser therapy; Intense pulsed light therapy; Vascular malformations

INTRODUÇÃO

As lesões vasculares congênitas podem ser divididas em: tumores e malformações. Os hemangiomas são tumores vasculares benignos decorrentes da proliferação anormal de células endoteliais. Considerados o tipo de tumor vascular mais comum na infância, podem acometer qualquer local do corpo, sendo mais comumente descritos em polo cefálico.^{1,2,3} Já as manchas em vinho do Porto são malformações vasculares de provável herança autossômica dominante, geralmente localizadas em face ou pescoço e que ocorrem isoladamente ou em associação a síndromes.^{4,5} A emissão de radiação utilizando a hemoglobina como cromóforo tornou-se uma opção terapêutica devido à ação exclusivamente local. Os tipos de laser habitualmente utilizados

Relato de caso

Autores:

Renan Tironi Giglio de Oliveira¹
Beatrice Martinez Zugaib Abdalla¹
Daniela Suzuki Locatelli¹
Amanda Voltarelli Cesar de Oliveira¹
Simao Cohen¹

¹ Centro Universitário Saúde ABC, Serviço de Dermatologia, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência:

Renan Tironi Giglio de Oliveira¹
Email: renantironi@hotmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de Submissão: 25/03/2021

Decisão final: 25/03/2021

Agradecimentos: Agradecemos a oportunidade de trabalhar com as plataformas Harmony® da LBT Lasers e SmartXide Dot® da DEKA laser, assim como a disposição das empresas no esclarecimento de questões operacionais.

Como citar este artigo: Oliveira RTG, Abdalla BMZ, Locatelli DS, Oliveira AVC, Cohen S. Terapia combinada de laser de CO₂ e luz intensa pulsada no tratamento de lesões vasculares. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:e20210011.



são: (NEODIMIUM) Nd:YAG e Pulsed Dye Laser.^{6,7} A luz intensa pulsada (LIP), como forma de luz branca policromática divergente, também pode ser usada para tratamento de lesões vasculares. Na presente série de casos, são apresentados 10 exemplos de lesões vasculares, que foram acompanhadas e tratadas com terapia combinada de laser fracionado de CO₂ e luz intensa pulsada.

RESULTADOS

São descritos 10 casos clínicos com suas respectivas características e resultados após a realização de laser de CO₂ fracionado seguido da realização de LIP no mesmo ato (Quadro 1).

A avaliação dos desfechos foi realizada por três médicos dermatologistas por meio de fotografias feitas antes e após as últimas sessões.

Em termos gerais, observou-se o predomínio dos hemangiomas; de pacientes do gênero feminino; de lesões em região cefálica; e houve obtenção de melhora na textura, espessura e tonalidade. Notou-se singela porcentagem de redução na extensão e no diâmetro (Figuras 1 a 5).

Em relação à satisfação do paciente com o resultado atingido, todos se mostraram satisfeitos com os aspectos clínicos após tratamento. Nenhum efeito adverso ou intercorrência foram relatados durante ou em decorrência dos procedimentos.

DISCUSSÃO

Hemangiomas consistem em tumores vasculares, sendo o tipo de tumor vascular mais comum na infância – sua incidência pode chegar a até 10% em crianças caucasianas. É uma desordem

QUADRO 1: Métodos de tratamento utilizados com os padrões de uso e resultados clínicos.

	Diagnóstico (hemangioma ou mancha em vinho do Porto – MVP)	Idade e gênero	Localização e número de sessões (CO ₂ + LIP)	LIP ; filtro; duração de pulso em ms; frequência em J/cm ²)	CO ₂ (potência em Watts; Dual time em µs; Spacing emµm)	Melhora da tonalidade	Melhora da extensão e do diâmetro	Melhora da textura e espessura
Paciente 1	Hemangioma	26 anos; masculino	Hemiface esquerda; seis sessões	570; 12; 12	30; 1.000; 700	Sim	Não	Não
Paciente 2	MVP	46 anos; feminino	Hemiface esquerda; cinco sessões	570; 10; 15	30; 800; 800	Sim	Não	Sim
Paciente 3	MVP	22 anos; feminino	Fronte, nasal, lábio superior direito; duas sessões	570; 12; 14	800 30; 800;	Sim	Não	Não
Paciente 4	Hemangioma	48 anos; feminino	Infraorbitária e supralabial direita; oito sessões	570; 10; 15	30; 800; 800	Sim	Não	Sim
Paciente5	Hemangioma	43 anos; masculino	Região mandibular esquerda; cinco sessões	570; 7; 60	30; 800; 600	Sim	Sim	Sim
Paciente6	MVP	53 anos; feminino	Hemiface e labial direita; 16 sessões	570; 12; 12	30; 700; 900	Sim	Não	Sim
Paciente 7	Hemangioma	27 anos; feminino	Região mamária direita; cinco sessões	570; 15; 8	30; 500; 800	Sim	Não	Sim
Paciente 8	Hemangioma	50 anos; feminino	Hemiface e região esquerda; nove sessões	570; 10; 12	30; 1.000; 700	Sim	Não	Sim
Paciente 9	Hemangioma	69 anos; feminino	Hemiface esquerda; 13 sessões	570; 12; 15	30; 1.000; 600	Sim	Não	Sim
Patient 10	Hemangioma	58 anos; feminino	right upper lip and malar region; six sessions	570; 10; 12	30; 1.100; 600	Não	Não	Sim

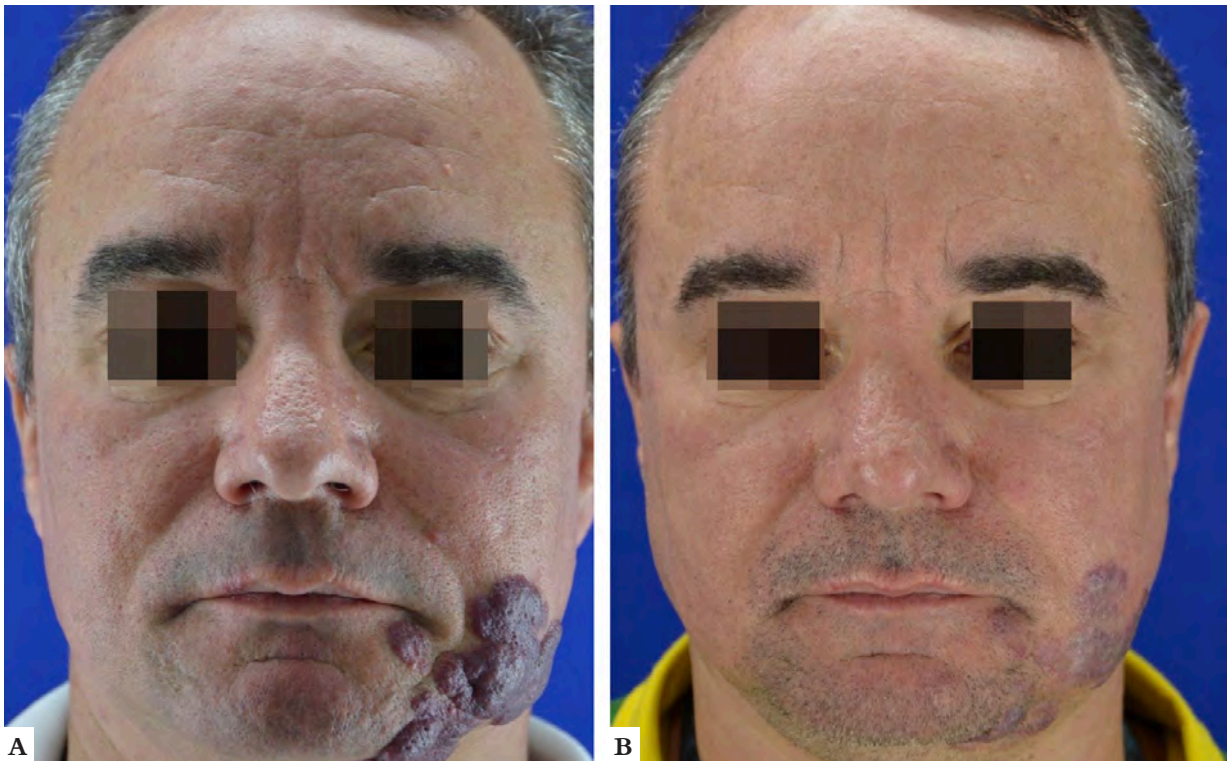


FIGURA 1: A - Paciente 5, do gênero masculino, 43 anos, apresentando hemangioma em região mandibular esquerda.
B - Importante redução da tumoração e atenuação da tonalidade após tratamento

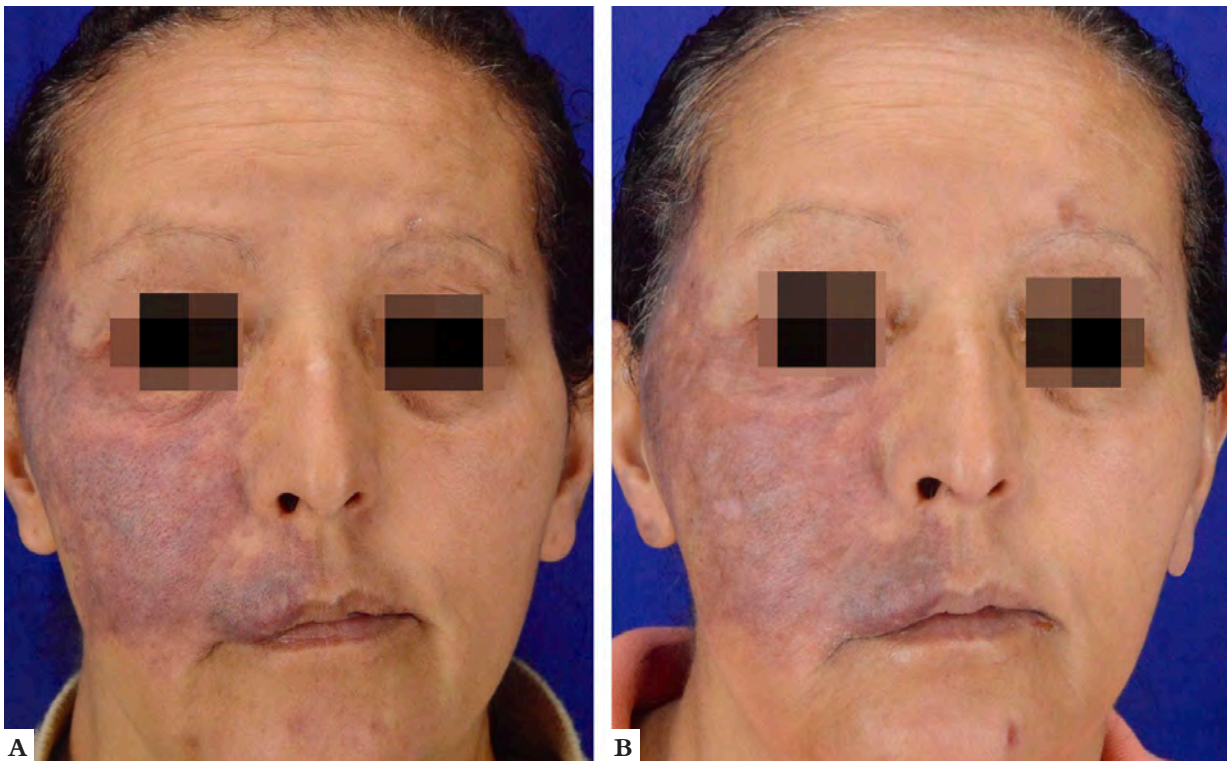


FIGURA 2: A - Paciente 6, gênero feminino, 53 anos, apresentando mancha em vinho do Porto em hemiface direita.
B - Redução homogênea da tonalidade e redução volumétrica de lesão labial após terapia combinada

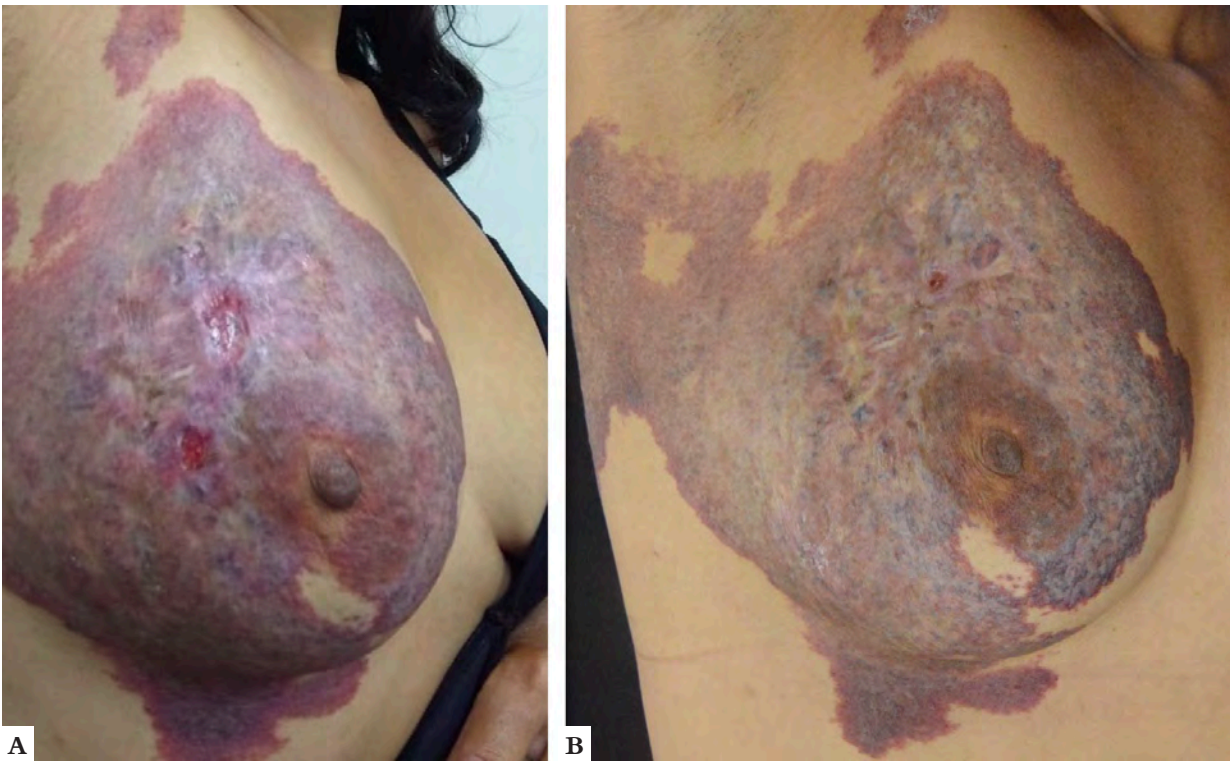


FIGURA 3: A - Paciente 7, gênero feminino, 27 anos, apresentando hemangioma extenso em região mamária direita, com algumas ulcerações e cicatrizes atróficas. B - Homogeneização da tonalidade e redução da espessura após tratamento

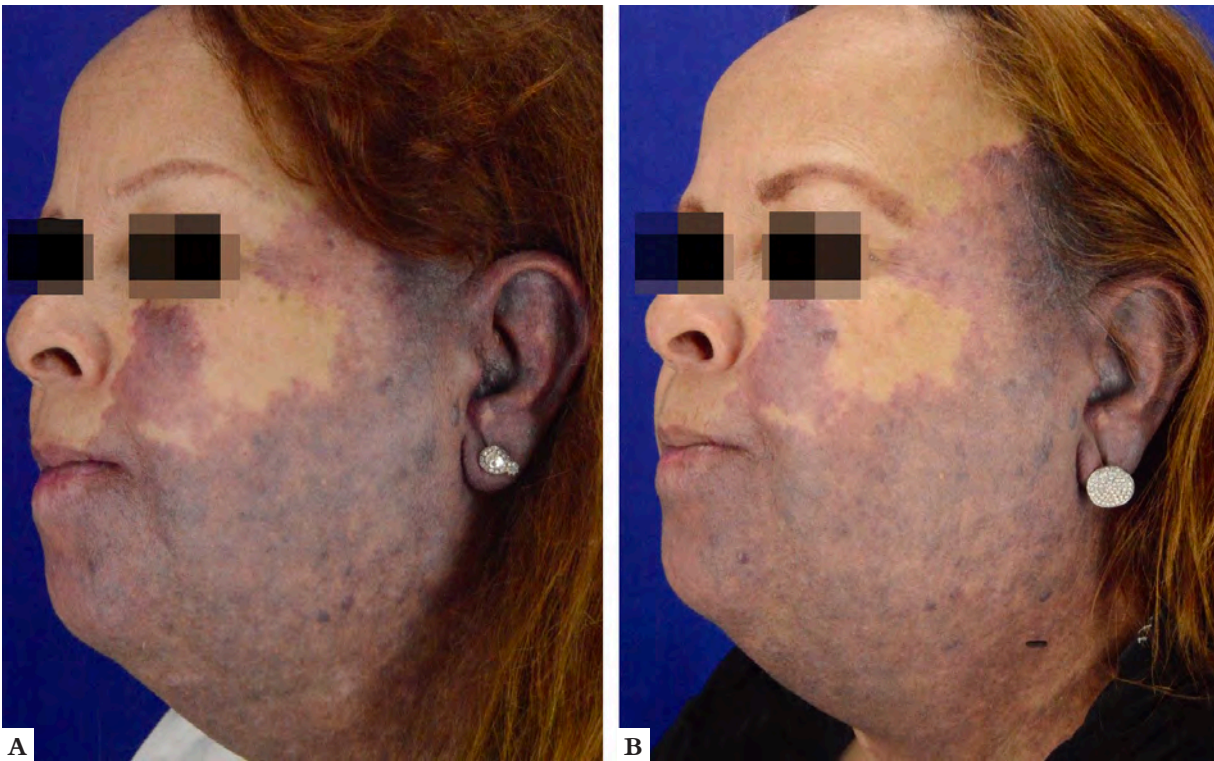


FIGURA 4: A - Paciente 8, gênero feminino, 50 anos, apresentando hemangioma de grandes proporções em hemiface esquerda e cervical lateral esquerda. B - Atenuação da textura e leve melhora da tonalidade após nove sessões

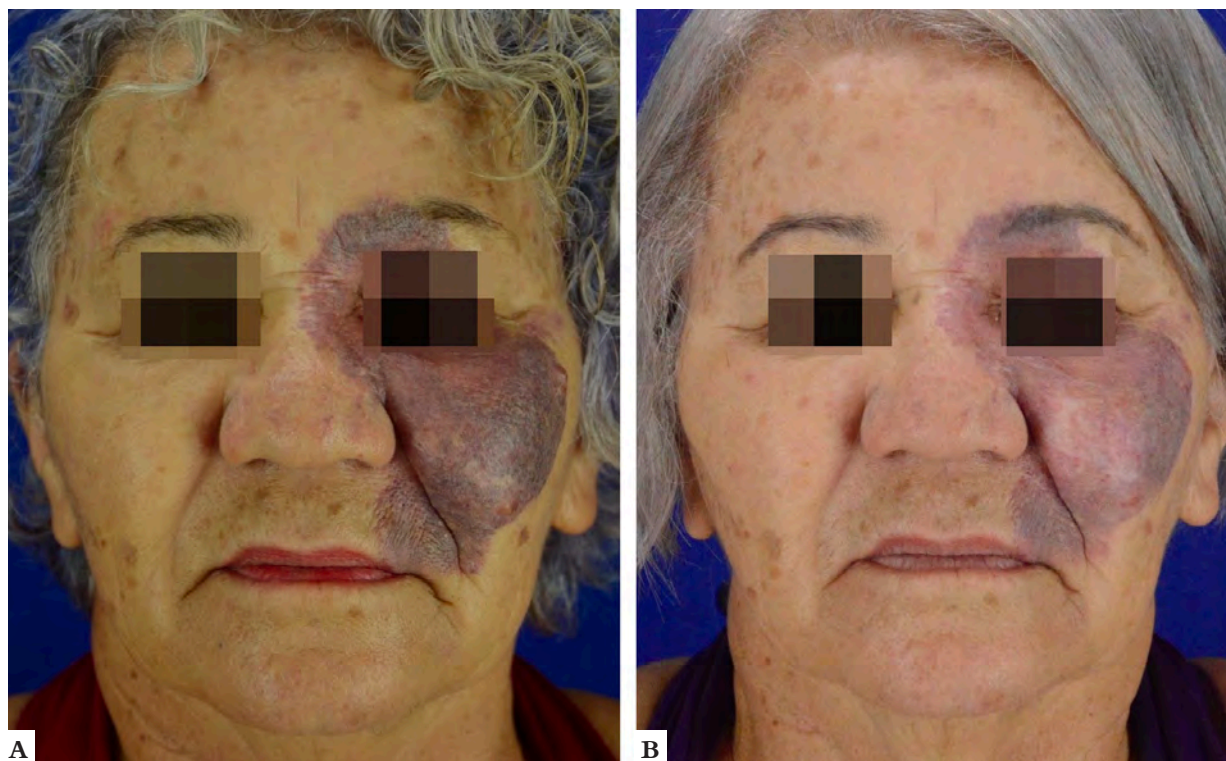


FIGURA 5: A - Paciente 9, gênero feminino, 69 anos, apresentando hemangioma em hemiface esquerda.
B - Pós-procedimento com terapia combinada demonstrando efetiva melhora da tonalidade e redução da espessura

que afeta mais mulheres do que homens (2,1:1) e parece ser prevalente em crianças com história de prematuridade e baixo peso ao nascimento. Decorre da proliferação anormal de células endoteliais e de componentes vasculares e pode acometer qualquer local do corpo, porém é mais comum em região craniana, pescoço e tronco. Em geral, tais lesões vasculares surgem após o 1º mês do nascimento e têm uma tendência à regressão espontânea, que se inicia ainda no 1º ano de vida (a lesão diminui cerca de 10% ao ano, sendo que a maioria involui até os 12 anos de idade). Apesar de seu comportamento benigno, pode não cursar com regressão espontânea e apresentar-se, em cerca de 5-10% dos casos, com ulceração, sangramento, dor local, formação de cicatrizes atróficas ou fibróticas, deformidades, principalmente nas tumorações profundas e de maior diâmetro. Tais variantes podem sinalizar resolução ainda na infância.^{1,2,3}

Dentre as formas terapêuticas medicamentosas (sistêmicas e tópicas), atualmente há descritas na literatura mundial as seguintes opções: propranolol (avaliado como medicação sistêmica de escolha na infância); betabloqueadores tópicos, como o timolol; imiquimode e medicações endovenosas, como corticoides e bleomicina. O tratamento com laser é indicado originalmente para hemangiomas superficiais, que sofreram certa regressão espontânea, ou lesões residuais após outros tratamentos. Abordagens cirúrgicas podem ser necessárias para casos resistentes às abordagens menos invasivas.^{1,3}

A mancha em vinho do Porto é a segunda malformação

vascular congênita mais comum. Caracterizada por ectasias capilares e venulares na derme, clinicamente apresenta-se como placa cutânea vermelho-escuro ou violácea, podendo progredir para tonalidades mais escuras e apresentar nodulações ou configurar aspecto hipertrófico. Infelizmente, nas últimas décadas, as opções terapêuticas limitaram-se à realização de laserterapia (Pulsed Dye Laser como padrão-ouro) ou a procedimentos cirúrgicos.^{4,5}

Dentre os diferentes tipos de laser, o Nd:YAG laser (nas modalidades pulso longo, KTP ou Q-switched) e o Pulsed Dye Laser (pulsado de corrente) apresentam seletividade para lesões vasculares (hemoglobina como cromóforo e “interação fototérmica seletiva”).⁶ Estudo recente demonstrou efeitos da irradiação (Nd:YAG laser e LIP) em células endoteliais do hemangioma, com alterações nas vias de sinalização de citocinas e taxa apoptótica, devido à inibição na produção de diversos fatores de crescimento endoteliais, fenômeno que perdurou até alguns dias após o tratamento, e não somente imediatamente após a irradiação.⁷ Apesar de o laser ablativo de CO₂ (comprimento de onda de 10.600nm) possuir como cromóforo a água, alguns estudos já relataram sucesso em redução de lesões vasculares após sua realização, principalmente em hemangiomas infantis com acometimento de vias aéreas.³

Como forma de radiação branca, divergente, não coerente e policromática, a LIP funciona em espectro de luz entre 500 e 1.200nm, dependendo dos filtros utilizados. Sua aplicação em lesões vasculares da face é justificada pela seletividade dos cro-

móforos melanina e hemoglobina, além da capacidade de lesar as paredes vasculares de acordo com os parâmetros estabelecidos.^{8,9}

CONCLUSÃO

A associação entre LIP e laser de CO₂ para lesões vasculares ainda não foi descrita na literatura dermatológica mundial.

Portanto, conclui-se que a associação entre dois tipos distintos de irradiação pode ser efetiva no manejo de lesões vasculares, sendo possíveis indicações secundárias na impossibilidade da realização de Nd:YAG ou Pulsed Dye Laser. Parâmetros dos aparelhos devem ainda ser mais bem definidos a fim de explorar o melhor resultado estético e funcional. ●

REFERÊNCIAS

1. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH, Zhou LY, Xu T, He ZY, et al. Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med.* 2019;7(22):692. doi:10.21037/atm.2019.10.47
2. Brauer JA, Geronemus RG. Laser treatment in the management of infantile hemangiomas and capillary vascular malformations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013;16(1):51-4.
3. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Lasers Surg Med.* 2016;48(3):221-33.
4. Katelyn Mariko Updyke BS,a Amor Khachemoune. Port-Wine stains: a focused review on their management. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(11):1145-51.
5. van Raath MI, Chohan S, Wolkerstorfer A, van der Horst CMAM, Storm G, Heger M. Port wine stain treatment outcomes have not improved over the past three decades. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1369-77.
6. Lin M, Lin C, Hu S, Chang J, Chung W, Zhang Z, et al. The application of 595-nm pulsed dye laser for vascular anomalies in a Chinese population: a 10-year experience. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;21(3):171-8.
7. Zhu Y, Wan X, Abliz P. Effects of laser irradiation on growth factors and cell apoptosis of in vitro cultured infant hemangioma endothelial cells. *Life Sciences.* 2019;233:116685.
8. 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.
9. Grillo E, Travassos AR, Boixeda P, Cuevas A, Pérez B, Paoli J, et al. Histological evaluation of the vessel wall destruction and selectivity after treatment with intense pulsed light in capillary malformations. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(3):215-23.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Renan Tironi Giglio de Oliveira  ORCID 0000-0001-5013-7660

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.

Beatrice Martinez Zugaib Abdalla  ORCID 0000-0003-4586-1915

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.

Daniela Suzuki Locatelli  ORCID 0000-0001-6210-3230

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.

Amanda Voltarelli Cesar de Oliveira  ORCID 0000-0001-5594-8120

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.

Simao Cohen  ORCID 0000-0003-4532-0465

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.



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Abordagem dos aspectos técnicos no preparo da lâmina de tricograma com base de esmalte incolor

How to prepare a trichogram with transparent enamel base coat?

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130037>

RESUMO

O tricograma configura-se em método semi-invasivo de fácil aplicabilidade e baixo custo, útil na avaliação dos diversos tipos de queda capilar no consultório dermatológico. Até o momento, não há padronização da técnica para coleta e realização do exame. A utilização de meios de interface entre lâmina e lamínula para a leitura do tricograma à microscopia óptica varia amplamente na literatura. Dentre as alternativas, a utilização de base de esmalte incolor configura-se em opção barata, acessível e prática, além de permitir a visualização das hastas capilares com mínima formação de artefato.

Palavras-chave: Alopecia; Dermatoses do couro cabeludo; Doenças do cabelo

ABSTRACT

The trichogram pictures an easy and semi-invasive method useful in the evaluation of different types of hair loss in daily practice. As of yet, there is no standardized methodology on how to collect and perform the exam. The use of liquid interface between blade and coverslip to read the trichogram under optical microscopy varies widely in the literature. Among the alternatives, the use of translucent fingernail polish is an inexpensive, accessible, and practical option, providing the examiner with proper visualization of the hair shafts with minimal artifact formation.

Keywords: Alopecia; Hair diseases; Scalp dermatoses

Como eu faço

Autores:

Hudson Dutra Rezende¹
Bruna Orquiza dos Santos¹
Bruna Margatho Elias¹
Sandra Lopes Mattos Dinato¹
Maria Fernanda Reis Gavazzoni
Dias²
Ralph Michel Trüeb³

- ¹ Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Department of Dermatology, São Paulo (SP), Brazil.
- ² Universidade Federal Fluminense, Department of Dermatology, Niterói (RJ), Brazil.
- ³ Centro de Dermatologia e Doenças Capilares Professor Trüeb, Department of Dermatology, Wallisellen, Zuriq, Switzerland.

Correspondência:

Hudson Dutra Rezende
Email: contato@hudsondutra.com.br
ou hudsondutra@live.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 18/04/2021

Decisão final: 20/06/2021

Como citar este artigo:

Rezende HD, Santos BO, Elias BM, Dinato SLM, Dias MFRG, Trüeb RM. Como preparar um tricograma com base de esmalte incolor? Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210037.



INTRODUÇÃO

A recente expansão dos conhecimentos em tricologia desafia o médico atual na busca por uma avaliação médica mais detalhada e objetiva, embora nem sempre estejam disponíveis tecnologias de ponta para a avaliação dos cabelos e do couro cabeludo. Nesse contexto, o tricograma configura-se em método semi-invasivo de fácil aplicabilidade e baixo custo, acessível a todo dermatologista dedicado ao estudo das desordens capilares.

DISCUSSÃO

Após a descrição do crescimento cíclico capilar por Trotter (1989-1991), grande parte dos estudos sobre a dinâmica folicular foi realizada com base na avaliação microscópica das raízes pilosas.¹ A técnica para essa avaliação, posteriormente denominada tricograma, serve ainda hoje de auxílio na interpretação de diversas desordens do ciclo capilar e possui valor prático, uma vez que se configura em método semi-invasivo de fácil aplicabilidade e baixo custo.^{1,2,3}

O exame consiste na coleta de 50 a 100 fios, usualmente de duas regiões do couro cabeludo (parietal e occipital) e subsequente ajuste das raízes capilares sobre uma lâmina de vidro.^{1,4} Como uma lamínula é usualmente sobreposta às hastes para facilitação da leitura no microscópio óptico, é recomendável a utilização de um meio líquido para estabilização dos fios no momento da avaliação.

Não há, até aqui, uma padronização que defina a melhor forma de fixação das hastes para leitura à microscopia. Uma revisão de 76 artigos indexados no PubMed com as chaves *trichogram and technique*, de 1970 a 2021, evidenciou que apenas 14 trabalhos (18,4%) mencionaram algum líquido ou outro meio de fixação na realização da técnica. Desses, um utilizou formaldeído (7,15%),⁵ dois utilizaram gota de bálsamo canadense (14,28%),^{6,7} três utilizaram apenas lamínula de vidro como cobertura (21,42%),^{8,9,10} dois utilizaram fita dupla face (14,28%),^{4,11} cinco fizeram uso de fita adesiva (37,71%),^{2,12,13,14,15} um utilizou líquido não especificado (7,15%)¹⁶ e 62 (81,57%) não citam ou não utilizaram qualquer forma de fixação das hastes capilares.

Uma mistura de 45% de resina acrílica com 55% de xileno (Eukitt®) pode ser empregada para fixação e leitura do tricograma com ótimos resultados (Figura 1A), havendo pouca formação de bolhas de ar (artefato), o que facilita a interpretação do exame, especialmente para examinadores pouco experientes. Por outro lado, essa técnica configura-se em uma opção mais onerosa e mais difícil de ser encontrada em algumas partes do Brasil. Por sua vez, o emprego de líquidos que não promovam aderência das hastes pilosas à lâmina de vidro, como formaldeído, soro fisiológico 0,9% e água destilada, pode facilitar a movimentação dos fios na interface lâmina/lamínula, dificultando a análise visual das raízes capilares e sua contagem nos diversos campos ópticos.



FIGURA 1: Tricograma: avaliação das hastes pilosas ao microscópio óptico (4x).

A - Avaliação com Eukitt®: meio transparente e com mínimo artefato de inclusão pneumática (seta azul).

B - Avaliação com base em esmalte: poucas bolhas de ar que não prejudicam a avaliação final do exame

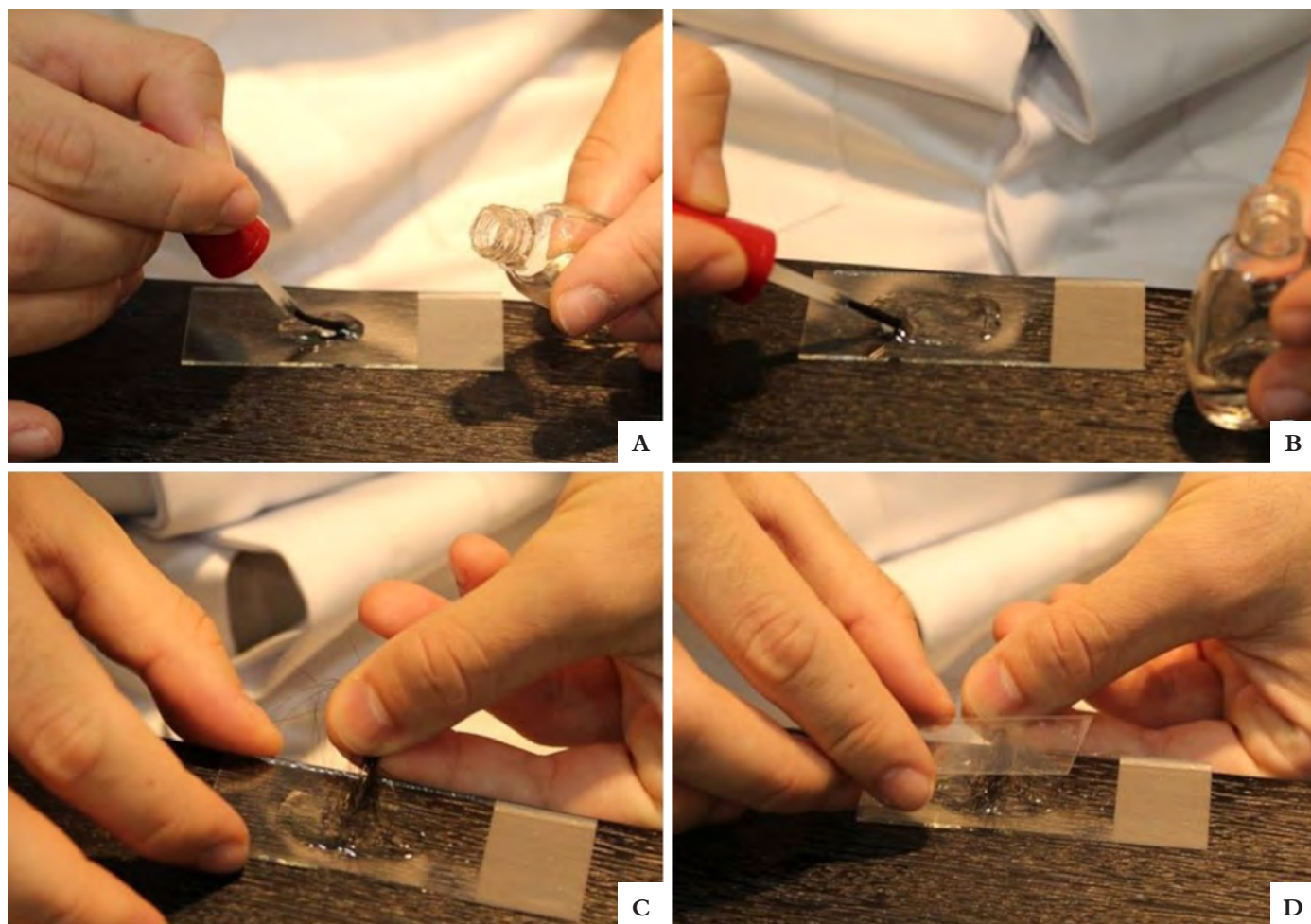


FIGURE 2: Preparação da lâmina com base de esmalte para leitura do tricograma. Boa quantidade de base deve ser aplicada para que todas as hastas fiquem plenamente embebidas no líquido (A e B). A fixação deve ser rápida, antes que a base seque, e uma lamínula sobreposta ajudará na leitura posterior (C e D)

Na experiência dos autores, a utilização de base de esmalte incolor configura-se em estratégia barata, de fácil acesso e útil no preparo das hastas para o tricograma, embora não tenha sido encontrada na literatura dentre as variadas opções. Ao optar por essa estratégia, o examinador deve posicionar as hastas capilares sobre lâmina previamente preparada com quantidade generosa de esmalte em base e, em seguida, sobrepor uma lamínula de vidro (Figuras 2A – 2D). A secagem é rápida e a fixação é adequada, com mínima formação de bolhas de ar (artefato) (Figura 1B). O material pode ainda ser conservado para análise nos dias subsequentes.

CONCLUSÃO

Tricogramas podem ser realizados com ou sem meios líquidos de interface e não há padronização a esse respeito até o momento. A utilização de base de esmalte incolor no preparo do exame, entretanto, configura-se em boa opção prática, uma vez que permite ótima fixação dos fios dentro da interface lâmina/lamínula, gera poucos artefatos pneumáticos, possui rápida secagem, baixo custo e ampla disponibilidade em todo o território nacional. ●

REFERÊNCIAS:

1. Ralph M, Trüeb. The difficult hair loss patient: guide to successful management of alopecia and related conditions. New York: Springer; 2015.
2. Dhurat R, Saraogi P. Hair evaluation methods: merits and demerits. *Int J Trichology*. 2009;1(2):108-19.
3. Serrano-Falcón C, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Ortega S. Evaluación del pelo y cuero cabelludo: tricograma. *Actas Dermosifliogr*. 2013;104(10):867-76.
4. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, Elsner P; EEMCO group (European Expert Group on Efficacy Measurement of Cosmetics and other Topical Products). EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17(2):98-110.
5. Chapman DM, Miller RA. An objective measurement of the anchoring strength of anagen hair in an adult with the loose anagen hair syndrome. *J Cutan Pathol*. 1996;23(3):288-92.
6. Astore IP, Pecoraro V, Pecoraro EG. The normal trichogram of pubic hair. *Br J Dermatol*. 1979;101(4):441-5.
7. Barman JM, Astore I, Pecoraro V. The normal trichogram of the adult. *J Invest Dermatol*. 1965;44:233-6.
8. Sánchez P, Serrano-Falcón C, Torres JM, Serrano S, Ortega E. 5 α -Reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(1):77-83.
9. Kunz M, Seifert B, Trüeb RM. Seasonality of hair shedding in healthy women complaining of hair loss. *Dermatology*. 2009;219(2):105-10.
10. Galliker NA, Trüeb RM. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. *Int J Trichology*. 2012;4(1):19-22.
11. Rushton H, James KC, Mortimer CH. The unit area trichogram in the assessment of androgen-dependent alopecia. *Br J Dermatol*. 1983;109(4):429-37.
12. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, Hamdy E. Serum ferritin and vitamin d in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(2):101-7.
13. Dhurat R, Chitallia J, May TW, Jayaraman AM, Madhukara J, Anandan S, et al. An Open-Label Randomized Multicenter Study Assessing the Noninferiority of a Caffeine-Based Topical Liquid 0.2% versus Minoxidil 5% Solution in Male Androgenetic Alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(6):298-305.
14. Yavuz IH, Yavuz GO, Bilgili SG, Demir H, Demir C. Assessment of heavy metal and trace element levels in patients with telogen effluvium. *Indian J Dermatol*. 2018;63(3):246-50.
15. Serrano-Falcón C, Fernández-Pugnaire MA, Serrano-Ortega S. Hair and scalp evaluation: the trichogram. *Actas Dermosifliogr*. 2013;104(10):867-76.
16. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(1):33-8.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Hudson Dutra Rezende  ORCID 0000-0002-7039-790X

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.

Bruna Orquiza dos Santos  ORCID 0000-0002-1983-3868

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

Bruna Margatho Elias  ORCID 0000-0003-2615-5775

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sandra Lopes Mattos Dinato  ORCID 0000-0002-4547-0474

Análise estatística; 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.

Maria Fernanda Reis Gavazzoni Dias  ORCID 0000-0001-7397-7478

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.

Ralph Michel Trüeb  ORCID 0000-0003-4970-0350

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.



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology



www.surgicalcosmetic.org.br/

Hematoma em cirurgia dermatológica: dicas para evitar resultados inestéticos a partir da hialuronidase e drenagem de hematomas

*Hematoma in aesthetic surgery: tips to avoid unaesthetic results
Hyaluronidase and hematoma drainage*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130004>

RESUMO

Hematomas são comuns após cirurgias cosméticas. Quando pequenos, são conduzidos de maneira conservadora, pois, na maioria das vezes, são reabsorvidos. No entanto, mesmo pequenas coleções, quando não ativamente abordadas, podem resultar em maus resultados estéticos. A drenagem precoce tem sido especialmente descrita em revistas de Otorrinolaringologia e Radiologia. As autoras apresentam uma abordagem para o tratamento precoce de hematomas. Ênfase especial é dada ao uso da hialuronidase, bem conhecida pelos dermatologistas e cirurgiões plásticos por sua capacidade de dissolver o ácido hialurônico, mas sua utilidade no tratamento de hematomas não é amplamente difundida entre esses especialistas.

Palavras-chave: Hialuronoglucosaminidase; Ácido Hialurônico. Hematoma; Fibrose

ABSTRACT

Hematomas are common following cosmetic surgery. When minor, they are treated with observation only as they are most often reabsorbed. However, even with small collections of blood, if no early intervention is adopted, poor aesthetic outcomes may occur. Early drainage has been especially described in otorhinolaryngology and radiology journals. The authors present an approach to early treating hematomas. Special emphasis is given to the use of hyaluronidase, which is well known by dermatologists and plastic surgeons for its ability to dissolve hyaluronic acid, but its utility in the treatment of hematomas is not so commonly known by these experts.

Keywords: Hyaluronoglucosaminidase; Hyaluronic Acid; Hematoma; Fibrosis

Como eu faço?

Autores:

Ada Regina Trindade de Almeida ¹

Renata Sitonio T. D. Monteiro²

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

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

Correspondência:

Ada Regina Trindade de Almeida

E-mail: artrindal@uol.com.br

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 10/11/2020

Decisão final: 15/01/2021

Como citar este artigo: Almeida ART, Monteiro RSTD. Hematoma em cirurgia dermatológica: dicas para evitar resultados inestéticos a partir da hialuronidase e drenagem de hematomas. *Surg Cosmet Dermatol.* 2021;13:e20210004.



INTRODUÇÃO

Hematoma é uma coleção localizada de sangue¹, relativamente comum após cirurgias cosméticas. Resultados inestéticos podem ser evitados se intervenções precoces forem usadas para evacuar os hematomas. Os pequenos são geralmente reabsorvidos espontaneamente², mas, em alguns casos, podem induzir complicações.^{2,3}

A evolução do hematoma compreende três etapas:

Estágio I (formação inicial): ferida inchada, quente e flutuante. Requer intervenção imediata.

Estágio II (gelatinoso): formação de coágulos.

Estágio III (organização): organização dos coágulos.

Estágio IV (liquefação): fibrinólise. Aspiração ou punção com agulha seguida de expressão manual podem ser consideradas.¹

A hialuronidase degrada o ácido hialurônico e tem sido utilizada para tratar coleções de fluidos, como drogas injetáveis e meios de contraste^{4,5} e, recentemente, para corrigir eventos adversos de preenchimentos de ácido hialurônico (AH).^{6,7} Mas, poucos estudos investigaram sua utilidade no tratamento de hematomas.^{4,8} O objetivo deste artigo é discutir como tratar os hematomas pós-procedimento com o intuito de reduzir o tempo de recuperação para evitar complicações.

MATERIAL E MÉTODOS

Caso 1: Subcisão Mulher de 62 anos, submetida à subcisão para tratar linhas de marionete. A agulha foi movida para frente e para trás para formar túneis paralelos próximos ao nível dérmico, conforme a variante da técnica de subcisão denominada “tunelização dérmica”.⁹ No 12º dia de pós-operatório, ela apresentou nódulos na área tratada (Figura 1), que foram drenados com uma agulha 22G.



FIGURA 1:
12º dia de pós-operatório:
nódulo firme

Caso 2: Hematoma após *lifting* facial

Mulher de 65 anos, submetida a *lifting* facial desenvolveu grandes hematomas. Ela pediu nossa avaliação e intervenção. No 12º dia do pós-operatório, a área pré-auricular estava sensível com deiscência parcial da cicatriz e necrose. Embora a fase de liquefação teoricamente estivesse em andamento,¹ a drenagem estava difícil de ser executada. Hialuronidase foi indicada para ajudar a quebrar o AH no hematoma coagulado.⁴ Foram injetados nas áreas endurecidas 2ml de hialuronidase, reconstituídos com 5ml de diluente para uma concentração final de 400u/ml, seguidos de massagem. A pele foi, então, perfurada com uma agulha 22G, e a expressão manual do sangue foi realizada (Figura 2).

Caso 3: Hematoma causando compressão e isquemia tecidual

Mulher de 30 anos teve seus lábios injetados com AH. Logo após o procedimento, o médico injetor percebeu uma área de palidez no lábio inferior, sugerindo oclusão vascular. Hialuronidase foi imediatamente injetada em várias perfurações e observou-se melhora da área pálida. No entanto, essa injeção induziu lesão vascular e um grande hematoma surgiu. A pressão do hematoma estava colapsando os vasos, levando – mais uma vez – à isquemia. Para dissolver o hematoma e melhorar o fluxo sanguíneo local, foi injetado 1ml de hialuronidase (400u/ml) por lado do lábio inferior, com cânula 25G. Massagem com a ponta dos dedos foi realizada para ajudar a hialuronidase a romper o coágulo e a aumentar a absorção de líquidos.⁴

RESULTADOS

Caso 1

Dentro de seis semanas, não havia mais nódulos e pôde-se observar melhora de rugas e flacidez (Figura 3).

Caso 2

Imediatamente após o tratamento, a paciente sentiu menos desconforto. A ferida começou a cicatrizar-se nos dias seguintes. Duas semanas depois, pequenas áreas de pele induradas de coloração violácea foram puncionadas novamente. Imediatamente após o procedimento, a cor azulada desapareceu, bem como as indurações (Figura 4).

Caso 3

Uma hora após a injeção de hialuronidase, a cor púrpura do lábio clareou e, 24 horas depois, ocorreu uma resolução quase completa do hematoma (Figura 5).

DISCUSSÃO

Subcisão é um procedimento usado para liberar fibroses. As indicações são correção de cicatrizes de acne, celulite e rugas, induzindo a formação de tecido conjuntivo por meio da cascata de cicatrização de feridas.^{9,10,11} Um de seus efeitos adversos são nódulos residuais. Cerca de 5-10% dos pacientes desenvolvem

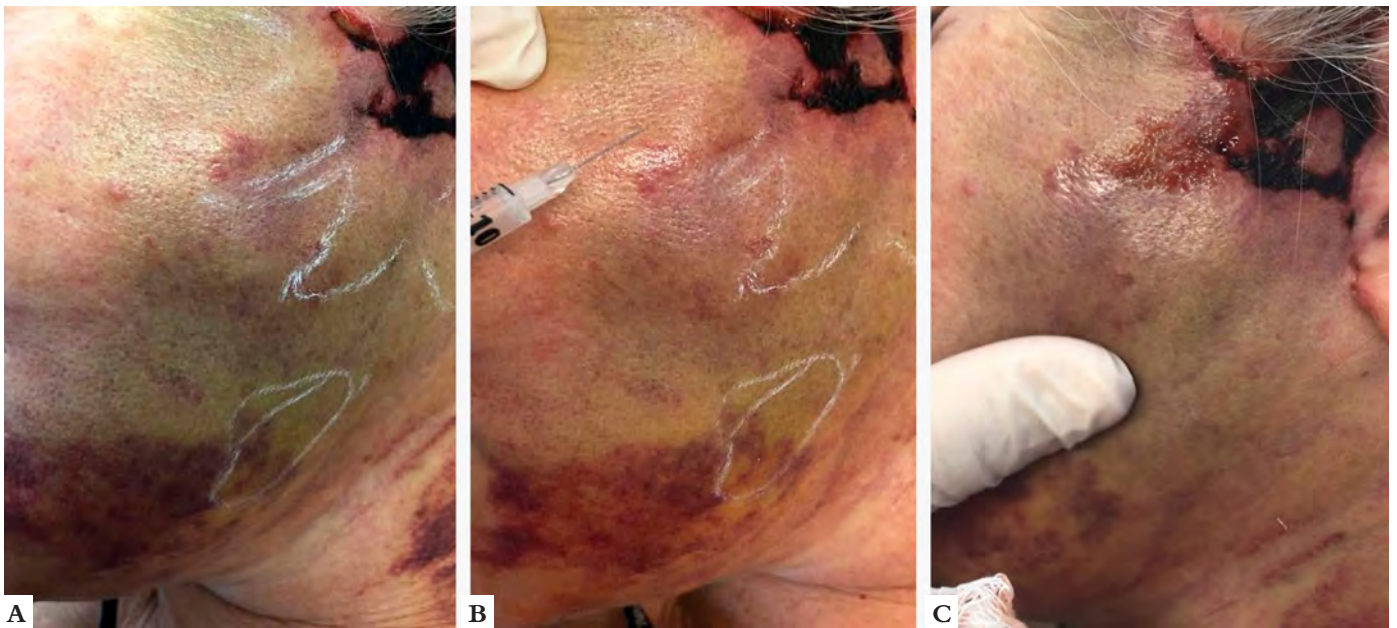


FIGURA 2: A - 12º dia de pós-operatório: hematoma com pregueamento da pele e sofrimento do retalho; B - Injeção de hialuronidase para dissolver o hematoma consolidado; C - Sangue drenado

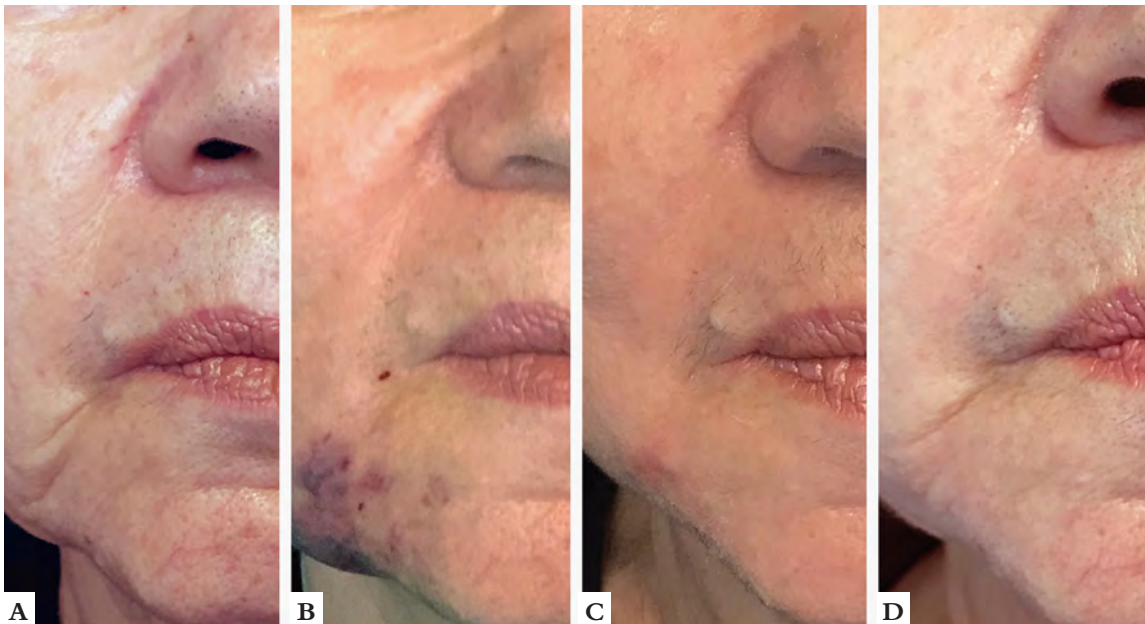


FIGURA 3:
A - Antes da subcissão
B - 7º dia de pós-operatório: equimose local e hematoma
C - 12º dia de pós-operatório: nódulo firme
D - Resultado final após seis semanas da drenagem

resposta hipertrófica dentro de duas-quatros semanas no pós-operatório.⁹ Isso acontece devido a uma resposta exagerada à cicatrização de feridas ou a um hematoma não reconhecido e não tratado.³

Alguns autores defendem que os pacientes não se incomodam com os nódulos.¹¹ Essa não é nossa experiência. Além disso, às vezes, esses inchaços tornam-se permanentes como cicatrizes hipertróficas, especialmente na área glabellar.

A drenagem precoce de hematomas locais pode prevenir ou reduzir a duração desses nódulos, impedindo a fibrose posterior e aumentando, assim, a satisfação do paciente.

O momento ideal para drenar o hematoma é quando ele está na fase de liquefação.¹

Hematomas podem levar à necrose do retalho após cirurgias de *lifting* facial, resultando em cicatrizes inestéticas.² Mesmo sendo considerados pequenos, podem comprometer a



FIGURA 4: A - Duas semanas após, áreas azuladas e endurecidas; B - Drenagem de sangue vermelho vinoso após puntura com agulha 22G; C - Resultado final



FIGURA 5: A - Hematoma bilateral do lábio inferior, formado após injeção de hialuronidase com agulha; B - Uma hora após a injeção de hialuronidase com cânula para absorção do hematoma; C - 24 horas após injeção de hialuronidase, mostrando clareamento quase total do hematoma do lábio inferior

viabilidade do retalho, levando a necrose, irregularidades da pele, hiperpigmentação e maior tempo de cicatrização.² A hialuronidase tem sido usada há vários anos para aumentar a absorção de fluidos extravasados^{4,5,8} e, recentemente, para corrigir eventos adversos do AH,⁷ mas ela também degradaria o ácido hialurônico depositado em todo o hematoma consolidado e extracelular da matriz.⁴ Assim, a hialuronidase pode ajudar a quebrar o hematoma coagulado e facilitar a drenagem de fluidos, criando canais de saída na matriz extracelular, mesmo quando está na sua forma firme ou gelatinosa.⁴

Então, por que não usá-la para tratar hematomas? Embora esse uso seja off label, acreditamos que poderia ajudar a evitar complicações.

Em um estudo experimental, Chuang injetou sangue na parede abdominal de um cão para simular hematomas bilaterais. Um lado foi tratado com injeção de hialuronidase e o outro foi deixado como controle. Uma hora após a injeção, o lado tratado apresentou redução de 70% do seu tamanho quando comparado com o controle. Os resultados favoráveis em animais permitiram o uso de hialuronidase no tratamento de pacientes com

hematomas moderados a grandes após cateterismo arterial em procedimentos angiográficos. Efeitos positivos foram observados logo após cinco a dez minutos da injeção, enquanto a maioria dos pacientes respondeu após uma hora, mostrando redução e amolecimento dos hematomas.⁸ Nelson et al. sugeriram o uso de hialuronidase como ferramenta para permitir a reabsorção precoce de hematomas faciais e cervicais.⁴

A hialuronidase foi muito útil em nosso caso de hematoma pós-ritidectomia, induzindo a liquefação do coágulo, permitindo sua liberação precoce e mantendo a viabilidade do retalho.

Também foi muito eficaz na dissolução do hematoma labial que ocorreu após injeção de AH. Até o momento, o uso de hialuronidase para facilitar a reabsorção de hematomas labiais causados por preenchimentos cutâneos não havia sido descrito.

A hialuronidase pode ajudar a tratar os hematomas nas fases gelatinosa e de consolidação, reduzindo, assim, os riscos de complicações e o tempo de inatividade do paciente.

Aconselhamos que a intervenção precoce dos hematomas ocorra após procedimentos estéticos, a fim de diminuir o tempo de recuperação e garantir melhores resultados.

CONCLUSÃO

O hematoma é uma ocorrência frequente após procedimentos cirúrgicos. A observação é frequentemente adotada. Mas, em alguns casos, os hematomas podem evoluir com complicações. Os autores propõem que eles sejam tratados ativamente com drenagem na fase de liquefação ou por injeção de hialuronidase quando consolidados, a fim de reduzir-se o tempo de inatividade e o desconforto do paciente e evitem-se maus resultados estéticos. Embora o uso de hialuronidase para uma resolução mais rápida e para evitar sequelas de hematomas e traumas pós-cirúrgicos seja relatado em artigos de Otorrinolaringologia e Radiologia, esse uso ainda é pouco conhecido por dermatologistas e cirurgiões plásticos, que se beneficiariam com a divulgação desse uso. ●


REFERÊNCIAS

1. Bunick CG, Aasi SZ. Hemorrhagic complications in dermatologic surgery. *Dermatol Ther*. 2011;24(6):537-50.
2. Niamtu J III. Expanding hematoma in face-lift surgery: literature review, case presentations, and caveats. *Dermatol Surg*. 2005;31(9 Pt 1):1134-44.
3. Han JH, Kim J, Yoon KC, Shin HW. Treatment of post-traumatic hematoma and fibrosis using hyaluronidase injection. *Arch Craniofac Surg*. 2018;19(3):218-21.
4. Nelson RE, Carter JM, Moulthrop THM. Hyaluronidase injection for the treatment of facial and neck hematomas. *Laryngoscope* 2015;125(5):1090-2.
5. Lee A, Grummer SE, Krieger L, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2010;36(7):1071-7.
6. Trindade de Almeida AR, Saliba AF. Hyaluronidase in cosmetology: what should we know? *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(3):197-204.
7. Almeida ART, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz, A, Casabona G, et al. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: latin american expert panel consensus recommendations. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(3):204-13.
8. Chuang V. Hyaluronidase for the treatment of hematoma at an angiopathic puncture site. *Radiology*. 1983;146(1):227.
9. Lima EVA. Dermal tunneling: a proposed treatment for depressed scars. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):697-99.
10. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless [subcision] surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg*. 1995;21(6):543-9.
11. Alam M, Omura Nayomi, Kamner, MS. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. *Dermatol Surg*. 2005;31(3):310-7.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

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

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.

Renata Sítonio T. D. Monteiro |  ORCID 0000-0001-8991-958X

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.



Surgical & Cosmetic Dermatology



www.surgicalcosmetic.org.br/

Criocirurgia com nitrogênio líquido versus ácido tricloroacético no tratamento de verruga peniana por papilomavírus humano (HPV): um ensaio clínico randomizado

Cryosurgery with liquid nitrogen versus trichloroacetic acid in the treatment of human papillomavirus (HPV) penile wart: a randomized controlled trial

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130041>

RESUMO

Introdução: verrugas anogenitais são a infecção sexualmente transmissível prevalente (0,5%) entre atendimentos dermatológicos. Dentre as estratégias de tratamento, destacam-se a crioterapia com nitrogênio líquido (NL) e cauterização com ácido tricloroacético (ATA).

Objetivo: avaliar a eficácia do NL versus ATA no tratamento de verrugas penianas em pacientes de instituição pública brasileira.

Métodos: ensaio clínico aberto, paralelo e randomizado. Em cada visita, as verrugas foram contadas e submetidas à crioterapia (10s) ou à cauterização (ATA 80%), após randomização. A principal variável dependente foi a contagem de lesões antes e após quatro semanas de tratamento. Foram analisados: eliminação completa, idade, imunossupressão, tabagismo, topografia e escolaridade.

Resultados: foram avaliados 142 tratamentos em 52 participantes. Houve predominância de adultos jovens, menor escolaridade, e a principal topografia afetada foi a haste. A redução percentual média por sessão foi 48% para o NL e 26% para o ATA ($p=0,11$). Clearance completo foi atingido por 42 (81%) participantes, sendo que 39 (75%; IC95%: 64-85%) atingiram o clearance em até três sessões. A idade associou-se à pior taxa de resposta terapêutica ($\beta=-0,09$; $p<0,01$).

Conclusões: NL e ATA mostraram-se eficazes na terapêutica das verrugas penianas, sem diferença entre os tratamentos. A idade foi associada à pior resposta terapêutica.

Palavras-chave: Ácido tricloroacético; Criocirurgia; Doenças sexualmente transmissíveis; Infecções por papilomavírus; Verrugas

ABSTRACT

Background: Anogenital warts are the most prevalent sexually transmitted infection (0.5%) among dermatological consultations. Cryotherapy with liquid nitrogen (LN) and therapy with trichloroacetic acid (TCA) are remarkable among the treatment strategies.

Objective: To evaluate the effectiveness of LN versus TCA in to treat penile warts in patients from a Brazilian public institution.

Methods: Open, parallel, randomized clinical trial. Following randomization, the warts were counted and submitted to cryotherapy (10s) or case therapy (TCA 80%) in each visit. The primary dependent variable was the lesion count before and after four weeks of treatment. We assessed the following variables: complete clearance, age, immunosuppression, smoking, topography, and education.

Results: 142 treatments were evaluated in 52 participants. There was a predominance of young adults, and the main topography affected was the penis shaft. The mean reduction rate per session was 48% for LN and 26% for TCA ($p=0.11$). 42 (81%) participants achieved complete clearance, with 39 (75%; 95% CI: 64-85%) reaching clearance in up to three sessions. Age was associated with a worse therapeutic response rate ($\beta=-0.09$; $p<0.01$).

Conclusions: LN and TCA proved to be effective to treat penile warts, without difference between treatments. Age was associated with a worse therapeutic response.

Keywords: Trichloroacetic acid; Cryosurgery; Sexually transmitted diseases; Papillomavirus infections; Warts

Comunicação

Autores:

Mariana M. Morita¹
Thomas S. P. Marcondes¹
Vidal Haddad-Jr¹
Hélio Amante Miot¹

¹ Universidade Estadual de São Paulo, Dermatologia, Botucatu (SP), Brasil.

Correspondência:

Hélio Amante Miot
Email: heliomiot@gmail.com /
E-mail alternativo: heliomiot@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 05/05/2021

Decisão final: 04/06/2021

Como citar este artigo:

Morita MM, Marcondes TSP, Haddad-Jr V, Miot HA. Criocirurgia com nitrogênio líquido versus ácido tricloroacético no tratamento de verruga peniana por papilomavírus humano (HPV): um ensaio clínico randomizado. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210041.



INTRODUÇÃO

Apesar da campanha de vacinação, verrugas anogenitais (VAGs) permanecem como a infecção sexualmente transmissível prevalente (0,5%) entre os atendimentos dermatológicos.¹ As VAGs são causadas pelos alfapapilomavírus humano (HPV), usualmente, genótipos 6 e 11 (baixo risco oncogênico), porém podem apresentar coinfeção com genótipos de alto risco. Além da importância ligada ao contágio e impacto na qualidade de vida, o HPV pode induzir neoplasias epiteliais, especialmente nos imunocomprometidos.^{2,3}

Entre as estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento das VAGs, destacam-se os tratamentos clínicos (por exemplo, imiquimode, podofilotoxina) e as opções cirúrgicas, especialmente a eletrocoagulação, crioterapia com nitrogênio líquido (NL) e cauterização com ácido tricloroacético (ATA) 80-90%, devido à sua acessibilidade e por dispensarem anestesia. Não há uma hierarquia dos tratamentos e existem poucos estudos randomizados comparando a eficácia de diferentes estratégias no tratamento das VAGs. O NL é associado a percentuais de cura de 44-87% e o ATA, a 56-94%.⁴

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do NL versus ATA no tratamento de verrugas penianas em pacientes de instituição pública brasileira.

MÉTODOS

Ensaio clínico aberto, paralelo, randomizado, envolvendo portadores de VAGs penianas. Em cada visita clínica, as VAGs eram contadas e submetidas ao tratamento com NL (10s) ou ATA 80%, segundo randomização computadorizada. Os pacientes foram reavaliados após quatro semanas, as VAGs foram recontadas e os pacientes reincluídos no estudo sob nova randomização, se necessários novos tratamentos. A principal variável dependente foi a contagem numérica das lesões de VAGs, avaliadas após acetoscopia (com ácido acético 5%), antes do tratamento e após quatro semanas. Foram também analisados: clearance completo, idade, imunossupressão, tabagismo, topografia (glândula, haste, prepúcio) e escolaridade. A variação numérica das lesões foi avaliada por modelo linear generalizado de efeito misto (binomial negativo). Os resultados foram avaliados por intenção de tratamento. Os participantes que não compareceram à visita de reavaliação foram considerados falha terapêutica, e seus resultados foram imputados pelo modelo misto. Significância foi definida como valores de $p < 0,05$. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (no. 4418.2012).

RESULTADOS

Foram avaliados 142 tratamentos em 52 participantes: 13 (9%) dos tratamentos não retornaram para reavaliação (drop out). Os principais dados clínico-demográficos da amostra estão dispostos na tabela 1. Houve predominância de adultos jovens, menor escolaridade e a principal topografia afetada foi a haste. Cauterização com ATA foi indicada em 63 (44%) dos tratamentos, sendo 59 os concluídos; já o NL foi indicado em 79 (56%)

TABELA 1. Principais características clínico-demográficas da amostra estudada.

Variáveis	Resultado
Idade (anos)*	28 (10)
Escolaridade – n (%)	
	Fundamental
	Médio
	Superior
HIV positivos – n (%)	4 (8)
Tabagismo – n (%)	10 (19)
Topografia das lesões – n(%)	
	Haste
	Prepúcio
	Glândula
Número de lesões pré-tratamento**	3 (1-5)
Número de lesões pós-tratamento**	0 (0-3)

* média (desvio-padrão); ** mediana (p25-p75)

dos tratamentos, com 70 concluídos, sem diferença entre os grupos quanto à taxa de drop out ($p=0,82$).

A figura 1 representa as contagens de VAGs para cada grupo e tempo de tratamento. Houve redução significativa da mediana (p25-p75) de VAGs para ambos os grupos: ATA (3 [2-9] para 1 [0-4]; $p < 0,01$) e NL (2 [1-4] para 0 [0-2]; $p < 0,01$), sem diferenças entre os tratamentos ($p=0,11$). A redução percentual média em cada sessão foi de 48% para NL e 26% para ATA.

O clearance completo (ausência de lesões acetobranças) foi atingido por 42 (81%) participantes do estudo durante o seguimento, sendo que 39 (75%; IC 95%: 64-85%) de todos os participantes incluídos atingiram o clearance em até três sessões mensais. Como os participantes foram reincluídos em cada retorno em diferentes grupos de tratamentos, não se pôde avaliar o clearance completo ligado a cada tratamento.

Quando avaliados elementos clínico-demográficos como preditores de resposta geral aos tratamentos, a idade ($\beta = -0,09$; $p < 0,01$) associou-se à pior taxa de resposta. Entretanto, portadores de HIV ($p=0,99$), a escolaridade ($p=0,51$), o tabagismo ($p=0,17$) e a topografia das lesões ($p=0,24$) não interferiram na resposta terapêutica.

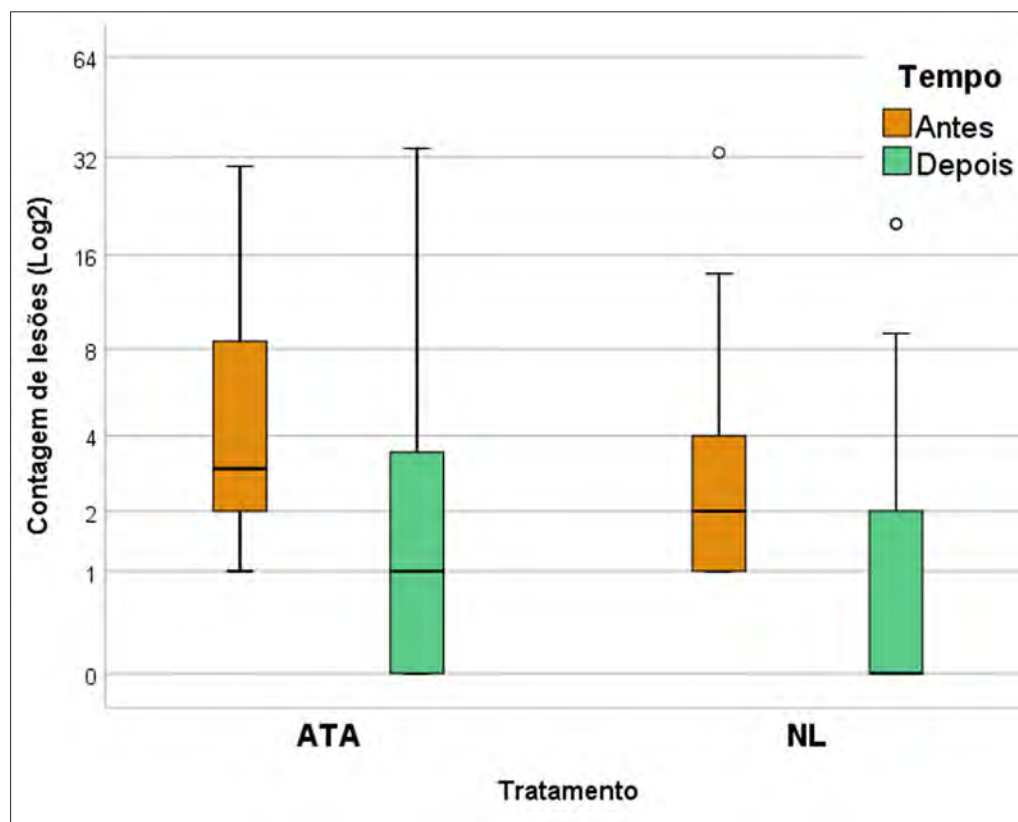


FIGURA 1: Representação da contagem de verrugas anogenitais penianas antes e após quatro semanas de cada sessão de tratamento com solução de ácido tricloroacético 80% (ATA) ou nitrogênio líquido (NL)

DISCUSSÃO

Em ensaio clínico randomizado de ATA 90% versus NL (cotonete) em lesões de ambos os sexos, o clearance completo em até seis sessões de ATA foi de 64% e de NL foi de 70%.⁵

Já uma revisão sistemática de estudos randomizados identificou clearance completo de 72% para tratamento com ATA (seis estudos) versus 58% para NL (12 estudos). Porém, os regimes de aplicação do NL (spray vs. cotonete), concentração do ATA (80 vs. 90%) e número de sessões não foram ponderados.⁴

O presente estudo apresenta limitações por ser mono-cêntrico, depender apenas do diagnóstico clínico, haver perda de seguimento de 9% dos incluídos, não haver uma avaliação quan-

titativa da imunidade e não protocolar o seguimento com um mesmo tipo de tratamento para cada participante. Estudos prospectivos devem comparar se a associação de tratamentos (por exemplo, ATA+NL, ATA+imiquimode) ou diferentes regimes de NL ou ATA 90% podem levar a resultados mais contundentes, reduzindo o número de sessões necessárias até o clearance do HPV genital.

CONCLUSÕES

Em conclusão, NL e ATA mostraram-se eficazes na terapêutica das VAGs, sem diferença entre os tratamentos. A idade foi fator associado à pior resposta terapêutica. ●

REFERÊNCIAS:

1. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, Luz FB, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):916-28.
2. Leto Md, Santos Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):306-17.
3. Camargo CC, D'Elia MPB, Miot HA. Quality of life in men diagnosed with anogenital warts. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):427-9.
4. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S, Cabié A, Dupin N, Derancourt C. Local management of anogenital warts in immunocompetent adults: systematic review and pooled analysis of randomized-controlled trial data. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1203-4.
5. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*. 1993;20(6):344-5.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Mariana M. Morita  ORCID 0000-0002-6396-7388

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.

Thomas S. P. Marcondes  ORCID 0000-0002-4448-9595

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.

Vidal Haddad-Jr  ORCID 0000-0001-7214-0422

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.

Hélio Amante Miot  ORCID 0000-0002-2596-9294

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.



SBD
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

Flutuações sazonais e do horário de verão nas pesquisas do Google para dermatite seborreica do couro cabeludo

Seasonal and daylight saving time fluctuations in Google searches for scalp seborrheic dermatitis

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130044>

RESUMO

Acredita-se que a dermatite seborreica do couro cabeludo, ou caspa, piore em gravidade durante o inverno, quando ocorre o nascer do sol tardio e menos luz do dia. Neste estudo, investigamos as tendências no interesse do mecanismo de pesquisa pelo termo "caspa", visto que se relacionam com as mudanças na luz do dia, nascer do sol e sazonalidade. Analisamos o interesse de pesquisa em vários países de latitudes variáveis em um período de cinco anos e exploramos o efeito do horário de verão sobre o interesse por doenças em duas cidades dos Estados Unidos. Discutimos nossas descobertas no contexto de mudanças hormonais e cuidados com a pele/comportamento.

Palavras-chave: Cabelo; Caspa; Dermatite; Doenças do cabelo; Luz; Luz solar

ABSTRACT

Scalp seborrheic dermatitis, or dandruff, is thought to worsen during the winter when there is later sunrise and less daylight. This study investigates trends in search engine interest for the term "dandruff" as they relate to changes in daylight, sunrise, and seasonality. We investigated the search interest in several countries of varying latitudes over a five-year period, and we explore the effect of daylight saving time on disease interest within two cities in the United States. We discuss our findings in the context of hormonal changes and skincare/behavior.

Keywords: Hair; Dandruff; Dermatitis; Hair diseases; Light; Sunlight

Carta

Autores:

Gregory Cavanagh¹
Casey Abrahams¹
Andy Goren²
Carlos Gustavo Wambier¹

- ¹ Departamento de Dermatologia, The Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence (RI), Estados Unidos
² Applied Biology, Inc., Irvine (CA), Estados Unidos

Correspondência:

Carlos Gustavo Wambier
Email: carlos_wambier@brown.edu / Alternative E-mail: gregory_cavanagh@brown.edu

Fonte de Financiamento: Nenhuma

Conflito de interesse: Nenhuma

Data de submissão: 09/05/2021

Aprovação final: 04/06/2021

Como citar este artigo:

Cavanagh G, Abrahams C, Goren A, Wambier CG. Flutuações sazonais e do horário de verão nas pesquisas do Google para dermatite seborreica do couro cabeludo. Surg Cosmet Dermatol. 2021;13:20210044.



INTRODUÇÃO

Aumento do sebo, subprodutos de microrganismos como leveduras *Malassezia* e sensibilidade alérgica são fatores que contribuem para o desenvolvimento da dermatite seborreica do couro cabeludo (caspa). Acredita-se que a caspa piora em gravidade durante o inverno,¹ quando ocorre o nascer do sol tardio e há menos luz solar. Nosso objetivo foi avaliar as possíveis flutuações sazonais de interesse do mecanismo de pesquisa por “caspa” e a possível correlação com mudanças de luz do dia, nascer do sol e horário de verão.

MÉTODOS

Avaliamos a frequência de consultas em mecanismos de pesquisa para dermatite seborreica do couro cabeludo ao longo de cinco anos (2015–2019) para investigar uma possível relação entre a luz solar e o interesse de pesquisa nos Estados Unidos, Brasil, África do Sul e Colômbia. Os Estados Unidos experimentam luz solar mais intensa em junho, julho e agosto; enquanto a África do Sul e o Brasil recebem luz solar mais intensa em dezembro, janeiro e fevereiro. Na Colômbia, a intensidade da luz solar é distribuída de maneira mais uniforme ao longo do ano. Selecionamos países de língua inglesa (Estados Unidos, África do Sul) e países de língua não inglesa (Colômbia e Brasil). Foi usada uma terminologia leiga correspondente à condição e ao idioma de cada país. O Google Trends² foi utilizado para determinar as frequências de pesquisa (FP) a cada semana em relação ao máximo de pesquisas semanais a cada ano. A frequência média mensal foi obtida ao longo de cinco anos e foi usada para representar graficamente o interesse de pesquisa relativo médio em um ciclo anual (Figura 1). Para inves-

tigar os efeitos específicos do nascer do sol nos Estados Unidos, comparamos as tendências de pesquisa para a cidade de Nova York (NYC, observa DST) e Phoenix (ST) para o ano de 2018 (o ano mais recente sem o efeito da pandemia de COVID-19) (Figura 2). Nos Estados Unidos, as pesquisas por caspa foram estimadas em cem mil a um milhão por mês.

RESULTADOS

Ao avaliar o interesse em comparação com a luz do dia, este aumentou no final do inverno (pouca luz solar) nas localidades do norte (Estados Unidos) e do sul (Brasil, África do Sul) (Figura 1). O interesse pela caspa ocorreu no decorrer do ano ao longo do equador (Colômbia), com redução do interesse nos dois equinócios (março e setembro). No contexto do horário do nascer do sol, as pesquisas aumentaram no inverno, quando o nascer do sol ocorreu mais tarde em Nova York e em Phoenix. No entanto, as pesquisas diminuíram em março em Nova York, mas atingiram o pico novamente em abril, depois do ajuste ao horário do verão (“spring forward” – aumento inesperado). Em contraste, o pico seguiu uma redução típica com o fim do inverno em Phoenix, sem um aumento na primavera. Os picos de interesse seguiram o padrão do horário do nascer do sol (Figura 2), sugerindo que a luminosidade da manhã pode ser uma proteção contra a caspa.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Durante o horário de verão, o ajuste dos relógios (“spring forward”) simula as manhãs de inverno, e o interesse pela caspa

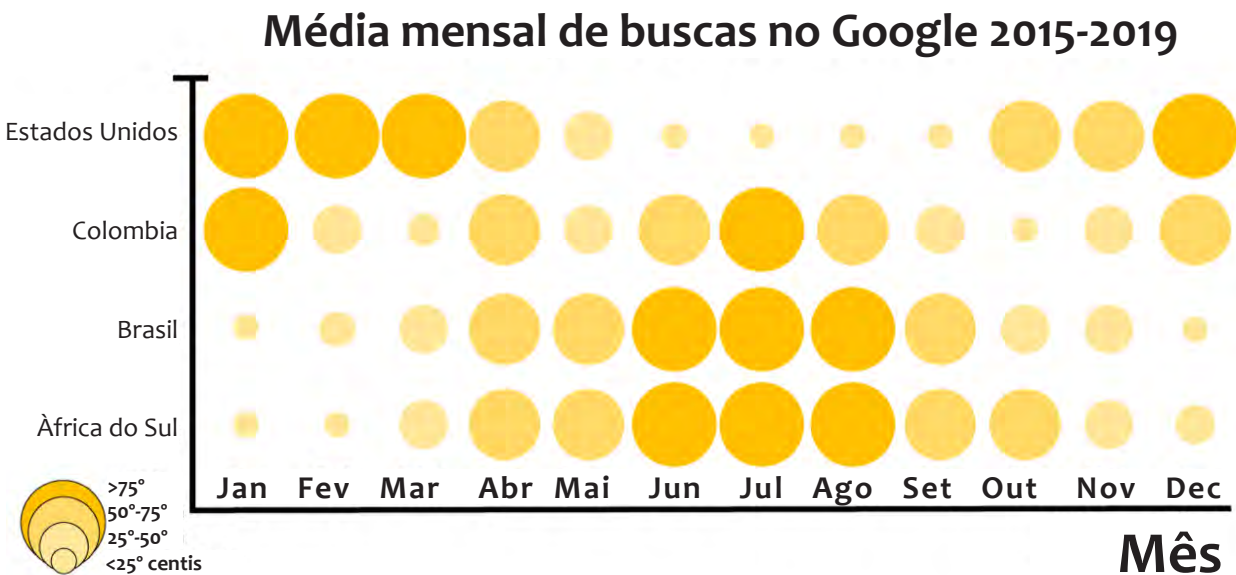


FIGURA 1: Frequência média de pesquisa mensal do Google (2015-2019) de termos relacionados à dermatite seborreica do couro cabeludo nos Estados Unidos (dandruff), Brasil (caspa), Colômbia (caspa) e África do Sul (dandruff) durante um período representativo de um ano. Os círculos são dimensionados em quartis para mostrar a frequência mensal em relação ao interesse máximo.

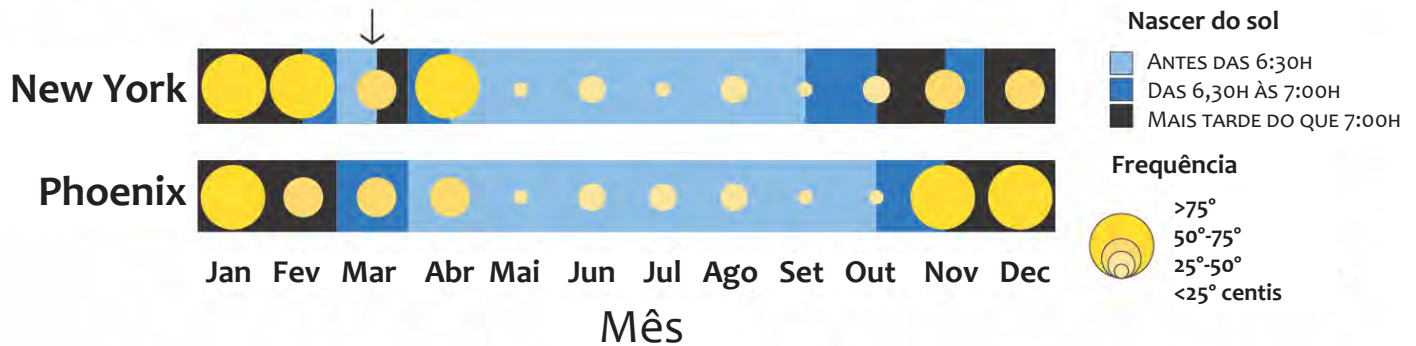


FIGURA 2: Frequência média de pesquisa mensal no Google de "caspa" na cidade de Nova York, NY, EUA e Phoenix, AZ, EUA em 2018. A coloração do plano de fundo representa a hora do nascer do sol (períodos de duas semanas). As mudanças no horário de verão na cidade de Nova York ocorreram em 11 de março e 4 de novembro. As frequências de pesquisa mensais são representadas e dimensionadas em quartis para mostrar a frequência mensal em relação ao interesse máximo. O aumento do interesse na caspa é observado durante o nascer do sol tardio. O aumento do interesse ocorre na cidade de Nova York em abril, seguindo a seta "primavera para frente" de 11 de março.

retorna às tendências deste período. A luz natural da manhã ocorre no início do verão e no final do inverno, o que pode influenciar os níveis de hormônios/androgênios³ e contribuir para as variações sazonais da caspa, dado que o aumento da produção de sebo pode ocorrer por meio do aumento dos níveis de androgênios.

Esta pesquisa possui várias limitações. Nosso estudo mediu o interesse (pesquisas no Google), não necessariamente a doença. Outros fatores também podem explicar esses resultados, como a

redução da lavagem do cabelo, o aumento do interesse no inverno, ou ainda o aumento da publicidade na mídia durante determinadas estações. Não foi possível avaliar o comportamento de lavagem do cabelo ou tendências de propaganda. No entanto, foi observada uma tendência com interesse de pesquisa do nascer do sol/luz solar e caspa. Este estudo sugere que mais pesquisas devem ser realizadas para avaliar a correlação entre luz solar, nascer do sol e caspa. Isso poderia abrir caminhos para o desenvolvimento de terapias baseadas na luz do sol para a caspa. ●

REFERÊNCIAS:

- Ranganathan S, Mukhopadhyay T. Dandruff: the most commercially exploited skin disease. *Indian J Dermatol.* 2010;55(2):130-4.
- Google. Google Trends. 2020. Available from: <https://trends.google.com/trends/?geo=US>.
- Moskovic DJ, Eisenberg ML, Lipshultz LI. Seasonal fluctuations in testosterone-estrogen ratio in men from the Southwest United States. *J Androl.* 2012;33(6):1298-304.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Gregory Cavanagh ORCID 0000-0002-8787-0599

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

Casey Abrahams ORCID 0000-0001-6329-7209

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

Andy Goren ORCID 0000-0002-8190-2289

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

Carlos Gustavo Wambier ORCID 0000-0002-4636-4489

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



Surgical & Cosmetic Dermatology

APOIO CIENTÍFICO:



SBED
Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

www.surgicalcosmetic.org.br/

Miomodulação com ácido hialurônico para o tratamento do sorriso gengival

Myomodulation with hyaluronic acid for correction of gummy smile

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130032>

RESUMO

O sorriso gengival ocorre quando há exposição de mais de 3-4 mm de tecido gengival durante o ato de sorrir. É considerado pouco atraente e causa de desarmonia estética. Possui etiologia multifatorial com diversas técnicas descritas para sua correção. A miomodulação com ácido hialurônico é uma alternativa não cirúrgica, com resultados imediatos e duradouros. Neste artigo nós apresentamos um caso de miomodulação com ácido hialurônico para correção do sorriso gengival em uma paciente de 31 anos.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Gengiva; Sorriso

ABSTRACT

The "gummy smile" occurs when more than 3-4 mm of gingiva appears during the act of smiling. It is considered unattractive and causes aesthetic disharmony. It has a multifactorial etiology, with several techniques described for its correction. Myomodulation with hyaluronic acid is a non-surgical alternative with immediate and lasting results. In this article, we present a case of myomodulation with hyaluronic acid to correct "gummy smile" in a 31-year-old patient.

Keywords: Hyaluronic acid;; Gingiva; Smile

Cartas

Autores:

Leticia Dupont¹
Daniele Damares Rodrigues de Souza¹
Ana Paula Dornelles Manzoni¹

¹ Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Dermatologia, Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência:

Leticia Dupont
Email: dupont.leticia@gmail.com

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Nenhum.

Data de submissão: 15/04/2021

Decisão final: 14/07/2021

Como citar este artigo:

Dupont L, Souza DDR, Manzoni APD. Miomodulação com ácido hialurônico para o tratamento do sorriso gengival. Surg Cosm Dermatol. 2021;13:e20210032.



INTRODUÇÃO

O incômodo causado pelo sorriso gengival é queixa frequente na prática dermatológica. A escolha do melhor tratamento deve contar com uma análise detalhada dos fatores envolvidos.¹ A toxina botulínica é comumente utilizada, porém, em determinados casos, o paciente refere desconforto pelas restrições da movimentação natural da face.² A miomodulação com ácido hialurônico (AH) mostra-se uma alternativa efetiva, de maior durabilidade e com resultados imediatos.^{2,3}

Este artigo apresenta análise por vídeo de uma paciente de 31 anos com sorriso gengival abordado através da miomodulação dos músculos envolvidos.

Avaliação anatômica e tratamento proposto

Análise diagnóstica: (Figura 1)

Observa-se presença de sorriso gengival de padrão anterior por hiperatividade dos músculos elevador do lábio superior/asa nasal e levantador do lábio superior.³ Quando a musculatura facial está em repouso, o ângulo da boca mostra-se projetado para baixo conferindo um aspecto de tristeza. As causas são a hiperatividade do músculo depressor do ângulo da boca, ptose do ligamento retentor zigomático (ponto de inserção dos principais músculos de elevação do ângulo da boca — músculo zigomático maior e menor) e deflação da gordura lateral suborbicular (SOOF) que funciona como uma roldana para elevação.⁴ Há também hiperatividade do músculo rebaixador da ponta do nariz (Figura 2).

Tratamento proposto: (Figura 2)

1. Elevação e ancoragem supraperiosteal e abaixo do ligamento zigomático através do “Lift Technique”⁵ e reposição do volume da SOOF para aumentar o poder de contração dos músculos zigomáticos e facilitar a elevação do ângulo da boca.
2. Redução da atividade dos músculos elevadores da porção anterior do lábio superior através da deposição do AH sobre os músculos elevador do lábio superior e da asa nasal e levantador do lábio superior. Redução da atividade do músculo rebaixador da ponta do nariz colocando AH sobre o músculo para diminuir a ptose da ponta nasal ao sorrir.

Etapas do tratamento (vídeo)

1. Botão anestésico com lidocaína 2% com vasoconstritor na região infra zigomática e posterior punctura com agulha 21G para introdução da cânula.
2. Elevação e ancoragem do ligamento zigomático através do “Lift Technique”⁵ com cânula rígida de 22G e deposição supraperiosteal de 3 bolus de 0,1 ml de AH de alto G-prime em cada lado. Posteriormente a cânula é posicionada no SOOF para a aplicação de 0,2 ml de AH em cada lado, totalizando 1 ml de preenchedor.
3. Pelo mesmo orifício de entrada, a cânula é direcionada para asa nasal através dos coxins de gordura superficiais.



FIGURA 1: Análise diagnóstica

1. m. zigomático maior; 2. m. zigomático menor; 3. m. orbicular da boca
4. m. elevador da asa nasal, 5. m. elevador do lábio superior



FIGURA 2: Tratamento proposto



FIGURA 3: Imagem frontal pós-procedimento



FIGURA 4: Imagem lateral pós-procedimento

4. A cânula transpassa o ligamento nasolabial chegando à fossa piriforme.
5. AH de G-prime intermediário é depositado sobre os músculos elevadores da porção anterior do lábio superior e rebaixador da ponta do nariz para criar uma barreira mecânica à sua hiperatividade (0,3 ml em cada lado). O preenchedor é aplicado lentamente em micro-bolus para reduzir o risco de compressão vascular extrínseca.

ATENÇÃO: A região da fossa piriforme é considerada de alto risco para oclusão arterial pela proximidade com a artéria angular da asa nasal. Sugerimos realização com cânula de 22G e aspiração de 8 segundos antes de cada liberação (máximo 0,05 ml).

6. Imediatamente após o procedimento já é perceptível a melhora do sorriso gengival, elevação dos ângulos da boca e melhora da ptose da ponta nasal ao sorrir (Figuras 3 e 4).

CONCLUSÃO

O conhecimento das estruturas anatômicas e o desenvolvimento de técnicas de miomodulação com AH tem aumentado a precisão e otimizado os resultados dos preenchimentos. Acreditamos que o uso do AH para o tratamento do sorriso gengival deve ser considerado em casos com resultados insatisfatórios com a toxina botulínica ou quando o paciente busca efeito imediato e mais duradouro. ●

REFERÊNCIAS:

1. Dym H, Pierre R 2nd. Diagnosis and treatment approaches to a "Gummy Smile". *Dent Clin N Am.* 2019;64(2):341-9.
2. Diaspro A, Cavallini M, Sito G, Patrizia P. Gummy smile treatment: proposal for a novel corrective technique and a review of the literature. *Aesthet Surg J.* 2018;38(12):1330-8.
3. Hsien-Li Peng P, Peng JH. Treating the gummy smile with hyaluronic acid filler injection. *Dermatol Surg.* 2019;45(3):478-80.
4. Maio M. Myomodulation with injectable fillers: an innovative approach to addressing facial muscle movement. *Aesth Plast Surg.* 2018;42(3):798-814.
5. Manzoni APD, Sena D. Lift technique with hyaluronic acid. *Dermatol Surg.* 2021;47(5):741-3.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Leticia Dupont  ORCID 0000-0002-8150-1055

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

Daniele Damares Rodrigues de Souza  ORCID 0000-0003-0610-4807

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

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

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.

www.surgicalcosmetic.org.br

Surgical & Cosmetic Dermatology

Official publication of the Brazilian Society of Dermatology



SCIENTIFIC SUPPORT:

