

Surgical & Cosmetic Dermatology

ISSN 1984-5510

www.surgicalcosmetic.org.br

Volume 4 | Número 1 | Janeiro - Março 2012

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

Official publication of Brazilian Society of Dermatology

Artigo original

Proteção oferecida por fotoprotetores contra luz visível – uma proposta de avaliação

Educação Médica Continuada

Melanoma desmoplásico

Relato de Caso

Aplicação transepidérmica de medicamento associado a terapia fotodinâmica no tratamento de ceratoses actínicas

Relato de Caso

Cirurgia micrográfica de Mohs em tricoblastoma recidivado



APOIO CIENTÍFICO:



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

APOIO CIENTÍFICO:



Sociedade Brasileira de
Cirurgia Dermatológica

Surgical & Cosmetic Dermatology

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

Publicação Trimestral

www.surgicalcosmetic.org.br

PERIODICIDADE TRIMESTRAL

EDITORA-CHEFE

Bogdana Victoria Kadunc

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

CO-EDITORES

Hamilton Stolf

Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – Botucatu (SP), Brasil.

Mônica Azulay

Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.



Sociedade Brasileira de Dermatologia

Afiliada à Associação Médica Brasileira
www.sbd.org.br

Surgical & Cosmetic Dermatology

SURGICAL & COSMETIC DERMATOLOGY

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

Official Publication of Brazilian Society of Dermatology

Publicação Trimestral (Quarterly Edition)

ISSN 1984-5510 ● Janeiro-Março 2012 ● Volume 4 ● Número 1

Diretoria Executiva

Presidente

Bogdana Victoria Kadunc | SP

Vice-presidente

Sarita Martins | PE

Tesoureira

Carlos Barcaui | RJ

Secretária Geral

Leandra Metsavaht | RJ

1ª Secretária

Eliandre Costa Palermo | SP

2ª Secretária

Luciana Rabello de Oliveira | PB

Diretora de Biblioteca

Denise Steiner | SP

Editores

Editora-chefe:

Bogdana Victoria Kadunc

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

Co-editores:

Hamilton Stolf

Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – Botucatu (SP), Brasil.

Mônica Azulay

Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Editores assistentes

Ada Trindade Almeida

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

Alcidarta dos Reis Gadelha

Faculdade de Medicina da Universidade Estadual da Amazônia - Manaus (AM), Brasil.

Carlos Baptista Barcaui

Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Ediléia Bagatin

Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Lauro Lourival Lopes Filho

Universidade Federal do Piauí – Teresina (PI), Brasil.

Nilton Di Chiacchio

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

Samira Yarak

Universidade Federal do Vale do São Francisco – Petrolina (PE), Brasil.

Vidal Haddad

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Botucatu (SP), Brasil.

Surgical & Cosmetic Dermatology

Conselho Nacional de Revisores

Adilson Costa
Hospital e Maternidade Celso Pierro – PUC -Campinas (SP), Brasil.

Aldo Toschi
Grupo de Tumores Cutâneos do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer - São Paulo (SP), Brasil.

Ana Paula Meski
Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Celia Kalil
Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Hermênio C. Lima
Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

Cleide Ishida
Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Denise Steiner
Faculdade de Medicina de Mogi das Cruzes – São Paulo (SP), Brasil.

Eliandre C. Palermo
Unidade de Cosmiatria, Cirurgia e Laser da Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Emmanuel França
Universidade de Pernambuco - Recife (PE), Brasil.

Carlos Machado
Faculdade de Medicina do ABC – São Paulo (SP), Brasil.

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

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

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

Hiram Lorangeira de Almeida Jr.
Universidade Católica de Pelotas (RS), Brasil.

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

Izelda Carvalho Costa
Universidade de Brasília - Brasília (DF), Brasil.

Juliano Villaverde Schmidt
Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (PR), Brasil.

Lia Cândida Miranda de Castro
Universidade Federal de Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Luciana Conrado
Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Luis Fernando Kopke
Clínica privada (SC) e (MG), Brasil.

Luis Antonio Torezan
Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Maria Claudia Issa
Universidade Federal Fluminense – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Maria Cristina de Lorenzo Messina
Hospital das Clínicas de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Maria Fernanda Gavazzoni
Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Marcus Maia
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Mauro Enokihara
Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Miriam Sotto
Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Omar Lupi
Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Paulo Ricardo Criado
Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Rossana Ruth G.V. Gonçalves
Universidade Federal do Pará – Belém (PA), Brasil.

Sérgio Talarico
Universidade Federal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Sarita Bezerra
Universidade Federal de Pernambuco – Recife (PE), Brasil.

Selma Cernea
Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

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

Conselho Internacional de Revisores

Alastair Carruthers
University of British Columbia - Canada

Antonela Tosti
Università di Bologna, - Italy

Antonio Picoto
Centro de Dermatologia Medico-Cirurgica - Portugal

Anthony Benedetto
Dermatologic SurgiCenter, Philadelphia – USA

Dee Anna Glaser
St. Louis University Hospital - USA

Eckart Haneke
Department of Dermatology University of Witten / Herdecke Health Center Academic Teaching Hospital of the University of Düsseldorf - Germany

Ellen Marmur
Chief, Division of Dermatologic and Cosmetic Surgery and Assistant Clinical - USA

Giuseppe Argenziano
Second University of Naples - Italy

Henry Randle
Saint Luke's Hospital – USA

Jean Carruthers
University of British Columbia - Canada

Jerry Brewer
University of South Carolina - USA

John A. Zitelli
University of Pittsburgh Medical Center - USA

Jorge Ocampo Candiani
Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “dr. José Eleuterio González” - Mexico

Leslie Baumann
Director of the Baumann Cosmetic and Research Institute in Miami Beach – USA

Marcelle Neuburg
Froedtert & the Medical College of Wisconsin - USA

Mercedes Florez
University of Miami - USA

Miguel Sanchez Viera
Hospital Universitario “Gregorio Marañón”- Spain

Neil Sadick
Weill Cornell Medical College and President of the Cosmetic Surgery Foundation - USA

Robert Baran
Head of the Nail Disease Center in Cannes - France

Rompel Rainer
Department of Dermatology, Clinic Kassel - Germany

Sheldon Pollack
President of the Cosmetic Surgery Foundation - Canada

Willian Hanke
Department of Dermatology, Saint Vincent Carmel Medical Center, Laser & Skin Surgery Center of Indiana - USA

Zoe Diana Draelos
Wake Forest University School of Medicine Winston-Salem - North Carolina - USA

A/C SURGICAL & COSMETIC DERMATOLOGY

Av. Rio Branco, 39 18º andar
 Cep: 20.090-003
 Rio de Janeiro-RJ, Brasil.
 Fone: 55 (21) 2253-6747
 website: www.surgicalcosmetic.org.br

A *Surgical & Cosmetic Dermatology* é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) em parceria com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica. O conteúdo técnico-científico apresentado nesta publicação é de co-propriedade da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Editada por: Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Informações sobre a Assinatura da *Surgical & Cosmetic Dermatology* podem ser encontradas no site www.surgicalcosmetic.org.br



©2010 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

RJ: Tel./Fax: 21 2253-6747

E-mail: biblioteca@sbd.org.br

Website: www.sbd.org.br

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBD.

Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/02/98. Nenhuma parte dessa publicação poderá ser reproduzida sem autorização prévia por escrito da Sociedade Brasileira de Dermatologia, sejam quais forem os meios empregados: eletrônico, mecânico, fotográfico, gravação ou quaisquer outros.

Material de distribuição à classe médica.

A revista consta no Depósito Legal, na Biblioteca Nacional, de acordo com o Decreto nº 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

PERIODICIDADE TRIMESTRAL**EDITORIA-CHEFE**

Bogdana Victoria Kadunc (SP)

CO-EDITORES

Hamilton Stolf

Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – Botucatu (SP), Brasil.

Mônica Azulay

Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

ASSISTENTES EDITORIAIS

Nazareno N. de Souza

Maurício Pacheco

Rosalynn Leite

BIBLIOTECÁRIAS

Rosalynn Leite

Vanessa Zampier

INDEXAÇÕES

- Sumários. org
(www.sumarios.org/)
- Directory of Open Access Journals – DOAJ (<http://www.doaj.org>)
- Latindex
(www.latindex.org)
- LILACS
(<http://bases.bireme.br/>)
- SCOPUS
(<http://www.scopus.com/home.url>)
- PERIÓDICA
(<http://periodica.unam.mx>)
- REDALYC
(<http://www.redalyc.org>)

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A Surgical & Cosmetic Dermatology, editada em 2009, constitui publicação médica destinada a difundir conhecimento e experiência nas áreas de Cirurgia Dermatológica e Cosmiatria. É uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Dermatologia que conta com o apoio científico da Sociedade Brasileira de Cirurgia Dermatológica e do Colégio Íbero Latino de Dermatologia, que baseia sua política ética e editorial nas regras emitidas pelo The International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org). Os manuscritos devem estar de acordo com os padrões editoriais para artigos submetidos a periódicos biomédicos estabelecidos na Convenção de Vancouver (Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas), regras para relatos de ensaios clínicos e revisões sistemáticas (metanálises).

Serão produzidos exemplares impressos da versão em língua portuguesa, com resumos e títulos em inglês. A versão da língua inglesa estará disponível no website da SBD.

Todos os artigos propostos à publicação serão previamente submetidos à revisão anônima e confidencial de no mínimo dois membros do Conselho Editorial ou dos Conselhos Nacional e Internacional de Revisores. Quando aceitos, estarão sujeitos a pequenas correções ou modificações que não alterem o estilo do autor.

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

ORIENTAÇÕES PARA O PREPARO DOS ARTIGOS

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

1- Os artigos devem ser originais e redigidos no idioma de origem do autor (português, espanhol ou inglês): a equipe editorial providenciará as versões necessárias.

2- O título do trabalho deve ser curto e conciso, informado em português e inglês, com até 150 caracteres sem espaços, acompanhado de um título resumido.

3- Os resumos em português e inglês devem acompanhar o formato adequado ao tipo de artigo.

4- Os autores devem informar o nome com suas abreviaturas, titulações máximas, instituições aos quais estão vinculados e local de realização do trabalho. Um deles deve ser designado como autor correspondente, com endereço completo, números de telefone comercial e fax e endereço de e-mail.

5- Os autores devem informar se houve conflitos de interesse e suporte financeiro.

6- As palavras-chave devem ser citadas em português e em inglês (Keywords), totalizando 3 a 10 por idioma, devendo ser incluídas em todos os tipos de artigos. Estas palavras deverão estar contidas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e/ou MeSH (Medical Subject Headings) que podem ser acessados na internet.

7- O número limite de palavras para os textos deve ser obedecido segundo o tipo de artigo, e computado excluindo as referências e os resumos em português e inglês.

8- Abreviaturas e acrônimos devem ser limitados aos de uso geral, não devendo constar no título ou no resumo.

9- Devem ser evitadas informações introdutórias extensas e repetitivas, dando-se preferência às mais recentes, ainda não publicadas. Evite textos com repetição da mesma informação no resumo, introdução e discussão.

10- Pesos e medidas devem ser expressos no sistema métrico decimal, e temperaturas em graus centígrados.

11- Drogas devem ser mencionadas por seus nomes genéricos, seguidos da dosagem e posologia empregadas, evitando-se a citação de termos comerciais ou marcas. Descrições de quaisquer equipamentos, instrumentos, testes e reagentes devem conter o nome do fabricante e o local de fabricação.

12- Após a sequência de itens para cada tipo de trabalho podem ser acrescentados agradecimentos, antes das referências bibliográficas.

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

13A. Artigo em periódico:

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

13B. Capítulo de livro:

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

13C. Texto na Internet:

Ex. com autor indicado:

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

Ex. quando o autor é uma organização:

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

13D. Apresentação prévia em eventos:

Bruhat M, Silva Carvalho JL, Campo R, Fradique A, Dequesne J, Setubal A, editors. *Proceedings of the 10th Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy*; 2001 Nov 22-24; Lisbon, Portugal. Bologna (Italy): Monduzzi Editore, International Proceedings Division; c2001. 474 p.

14- Ilustrações (imagens, quadros, gráficos e tabelas) devem ser referidas em ordem numérica sequencial no texto em números arábicos (exemplo: Figura 3, Gráfico 7), cabendo ao Editor suprimir as redundantes. As legendas das figuras e gráficos e os títulos e notas de rodapé das tabelas devem descrever precisamente seu conteúdo com frases curtas, porém suficientes para a compreensão ainda que o artigo não seja totalmente lido.

15- As imagens deverão ter resolução mínima de 300 DPI, largura mínima de 1.200 pixels com altura proporcional, e serem gravadas nos formatos JPG ou TIF. Podem ser colocadas setas ou linhas para localizar as áreas de interesse. As legendas das imagens histológicas devem especificar a coloração e o aumento.

16- Os gráficos deverão ser elaborados em Microsoft Excel. As tabelas dispensam sua descrição no texto tendo a finalidade de suplementá-lo e não a de aumentá-lo. As unidades utilizadas para exprimir os resultados (m, g, g/100, mL etc.) figurarão no alto de cada coluna. Os pacientes devem ser identificados por números ou letras, e nunca pelos nomes, iniciais ou número de registro hospitalar.

17-As opiniões e declarações contidas na revista são de responsabilidade única e exclusiva de seus autores, não sendo, necessariamente, coincidentes com as da Equipe Editorial, do Conselho de Revisores ou da Sociedade Brasileira de Dermatologia.

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

Todos os documentos como Consentimento de uso para publicação (Copyright), Conflito de interesses e Autorização para publicação de fotografias estão disponíveis no site da revista. Esses documentos devem ser assinados e encaminhados para o endereço abaixo:

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

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

1- ARTIGO ORIGINAL

É o relato de uma pesquisa investigativa original clínico-cosmiátrica ou relacionada a procedimentos na área de Dermatologia. Exemplos: estudos experimentais, estudos clínicos, comparações e descrições de técnicas ou de métodos de avaliação, estudos de áreas afins (ex: estudos farmacêuticos em cosmiatria).

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

O texto deverá conter até 4000 palavras, 10 ilustrações e 35 referências e seguir o formato IMRDC (Introdução e objetivo, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão)

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

Métodos: Explicar como o estudo foi feito:

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

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

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

d- Descrição dos métodos utilizados para avaliação dos resultados.

e- Inclusão da análise estatística descritiva e/ou comparativa com descrição do planejamento da amostra (representativa do universo a ser estudado), a análise e os testes estatísticos e apresentação dos níveis de significân-

cia adotados. A utilização de análises estatísticas não usuais é incentivada, porém neste caso, deve-se fazer uma descrição mais detalhada da mesma.

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

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

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

2- ARTIGOS DE REVISÃO

Poderão ser abordados temas cirúrgicos ou de cosmiatria, procedimentos, algoritmos, compilações, estatísticas. Estes trabalhos têm formato livre, porém devem conter resumo não estruturado de até 100 palavras e conclusões ou considerações finais. Limite: texto até 6000 palavras, 10 ilustrações e 60 referências. Os artigos de revisão sistemática ou metanálises devem seguir orientações pertinentes (<http://cochrane.bireme.br>)

3- EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Publicação de cunho educacional, abordando profunda e completamente grandes temas de Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria ou Laser. Deve conter resumo não estruturado de até 100 palavras. Limite: texto até 4000 palavras, 10 ilustrações e 40 referências. Para evitar duplicações, os autores devem comunicar o tema aos editores antes de escrever o artigo.

Os autores são solicitados a definir objetivos educativos para o artigo que transmitam o que o participante deve ter absorvido após completar a atividade de EMC (ex: identificar uma condição, conhecer seus tratamentos, selecionar a melhor técnica). O entendimento destes objetivos devem ser mensurados por meio de 10 perguntas com respostas em 5 alternativas, cujo gabarito deve também ser enviado.

4 - RELATO DE CASO

Descrição de casos ou série de casos de particular interesse nas áreas de Cirurgia Dermatológica, Oncologia Cutânea, Cosmiatria, Tratamento de dermatoses inestéticas, Complicações, etc.

Resumo não estruturado de até 100 palavras, introdução com revisão de literatura, métodos, resultados, discussão e conclusão, sempre que pertinentes. Limite: texto até 1200 palavras, 8 ilustrações e 10 referências.

5- NOVAS TÉCNICAS

Descrição de novas técnicas ou detalhes de técnicas. Resumo não estruturado de até 100 palavras, introdução com revisão de literatura, métodos, resultados, discussão e conclusão. Limite: 1200 palavras, 8 ilustrações e 10 referências.

6- COMUNICAÇÕES

Artigos originais, breves, abordando resultados preliminares de novos achados de interesse para a Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria ou Oncologia cutânea entre outros. Texto com formatação livre. Resumo não estruturado de até 100 palavras. Limite: texto até 1200 palavras, 8 ilustrações e 10 referências.

7- DERMATOSCOPIA APLICADA

Uma a seis imagens dermatoscópicas aplicadas à cirurgia dermatológica e cosmiatria, acompanhadas de curta descrição. Resumo não estruturado de até 100 palavras, texto até 800 palavras, 5 ilustrações e 5 referências.

8- CARTAS

Comentários objetivos e construtivos sobre matérias publicadas. Texto até 600 palavras, e no máximo 5 referências.

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia
JANEIRO/FEVEREIRO/MARÇO 2012 • Volume 4 • Número 1
ISSN:1984-5510

Artigos Originais / Original Articles

- Análise imunohistoquímica da pele fotoenvelhecida após tratamento com o ácido 5 delta aminolevulínico** 10
Immunohistochemical analysis of photodamaged skin after treatment with delta 5-aminolevulinic acid
Ana Carolina Junqueira Ferolla, Bhertha Tamura, Consuelo Junqueira Rodrigues, Luis Carlos Cucé
- Avaliação físico-química e biológica da eficácia de uma água mineral lipossomada na pele** 17
Physico-chemical and biological effectiveness evaluation of a liposome-enhanced mineral water on the skin
Samanta Nunes, Bhertha Tamura
- Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%** 22
Evaluation of the whitening properties of combined kojic acid, arbutin, sepiwhite® and achromaxyl® vs. 2% and 4% hydroquinone in the treatment of melasma
Adilson Costa, Lúcia Helena Fávoro de Arruda, Elisângela Samartin Pegas Pereira, Margareth de Oliveira Pereira, Felipe Borba Calixto dos Santos, Raquel Fávoro
- Avaliação histológica comparativa da eficácia de ácido tricloroacético e subcisão, isolados e combinados, no tratamento de estrias abdominais** 31
Comparative histological evaluation of the effectiveness of trichloroacetic acid and subcision (isolated or combined) in the treatment of abdominal striae
Mauricio Shiguero Sato, Aline Fukuda, Larissa Luvison Gomes da Silva, Fabiane Mulinari Brenner, Rebecca Tung
- Avaliação de dermocosmético com retinaldeído, nicotinamida e vitis vinífera no fotoenvelhecimento cutâneo de mulheres entre 25 e 40 anos de idade** 38
Assessment of dermocosmetics containing retinaldehyde, nicotinamide and Vitis vinifera in the cutaneous photoaging of women between 25 and 40 years old
Lucia Helena Favaro de Arruda, Ana Carolina B. Bazan Arruda, Paula L. Stocco, Fernanda S. Ota, Elvira C. Assumpção, Stheophani S.B. Langen, Adilson Costa, Un Sun Park, Carla A. H.V. Myashiro
- Proteção oferecida por fotoprotetores contra luz visível – uma proposta de avaliação** 45
Sunscreen protection against visible light: a new proposal for evaluation
Sérgio Schalka, Flávia Alvim Sant'Anna Addor, Christiane Monteiro Agelune, Vanessa de Melo C. Pereira
- Fatores nutricionais e resistência da haste capilar: estudo clínico piloto** 53
Nutritional factors and resistance of the hair shaft a pilot clinic study
Flávia Alvim Sant'Anna Addor, Vanessa de Melo Cardoso Pereira, Felipe Fernandes de Abreu, Silvana Lima da Silva

Educação Médica Continuada / Continuing Medical Education

- Melanoma desmoplástico** 59
Desmoplastic melanoma
Francisco Macedo Paschoal, Vivien Lumi Yamada, Mílvia Maria Simões e Silva Enokihara, Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho

Artigo de Revisão / Review article

- Lipodistrofia ginoide e terapêutica clínica: análise crítica das publicações científicas disponíveis** 64
Gynoid lipodystrophy and clinical therapy: a critical analysis of scientific papers
Adilson Costa, Caroline Romanelli T. Alves, Elisângela Samartin Pegas Pereira, Fernanda André Martins Cruz,

Sumário / Table of contents

Maria Carolina Fidelis, Rafaela Marega Frigerio, Suelen Montagner, Vanessa L. S. de Medeiros

Novas Técnicas / New Techniques

- Correção de defeitos cirúrgicos grandes: técnica da dupla cerclagem** 77
Correction of large surgical defects: double cerclage technique
 Nelson Marcos Ferrari Júnior, Alessandra Cristine Marta, Andrey Augusto Malvestiti, Adriana Alves Ribeiro, Fábio Roismann Timoner
- M-plastia pós-ajustada** 80
Post-adjusted M-plasty
 Flávio Barbosa Luz, Luciana Antunes Chagas
- Laser subdérmico no tratamento da hiperidrose axilar** 83
Subdermal laser treatment of axillary hyperhidrosis
 Sandra Tagliolatto, Oriete Gerin Leite, Vanessa Barcellos Duque Estrada Medeiros

Relatos de Caso / Case Reports

- Tumor ungueal após trauma mecânico** 86
Nail tumor after mechanical trauma
 Emi Dika, Bianca Maria Piraccini, Pier Alessandro Fanti, Sabina Vaccari, Iria Neri, Annalisa Patrizi
- Aplicação transepidérmica de medicamento associado a terapia fotodinâmica no tratamento de ceratoses actínicas** 89
Transepidermal application of medication combined with photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis
 Luiza Erthal de Brito Pereira Kassuga, Maria Cláudia Almeida Issa, Natália Stroligo Chevrant
- Cirurgia iicrográfica de Mohs em tricoblastoma recidivado** 93
Mohs Micrographic Surgery on recurrent trichoblastoma
 Luciana Takata Pontes, André Luiz Simião, Fernando dos Ramos Seugling, Rafael Fantelli Stelini, Maria Letícia Cintra, Elemir Macedo de Souza, Aparecida Machado Moraes

Dermatoscopia Aplicada / Applied Dermatoscopy

- Carcinoma basocelular, estruturas crisálides, oncogenes e nevo sebáceo: algumas considerações** 97
Basal Cell Carcinoma, chrysalides-like structures, oncogenes, and sebaceous nevus: some considerations
 Francisco Burnier Pereira, Tulia Cuzzi

Artigo Original

Autores:

Ana Carolina Junqueira Ferolla¹
Bhertha Tamura²
Consuelo Junqueira Rodrigues³
Luis Carlos Cucé⁴

¹ Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

² Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professora associada do departamento de ortopedia e traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professor chefe do departamento de dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Bhertha Tamura
Rua Ituxi, 58/603 - Saúde
04055-020 - São Paulo - SP
Email: bhertha.tamura@uol.com.br

Data de recebimento: 14/06/2011

Data de aprovação: 15/12/2011

Trabalho realizado no Hospital das clínicas da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum
Conflitos de interesse: Nenhum

Análise imunohistoquímica da pele fotoenvelhecida após tratamento com o ácido 5 delta aminolevulínico

Immunohistochemical analysis of photodamaged skin after treatment with delta 5-aminolevulinic acid

RESUMO

Introdução: O mecanismo de destruição da célula alvo na terapia fotodinâmica compreende a destruição celular direta, a injúria ao estroma vascular e a ativação do sistema imune.

Objetivo: Estudar a resposta imune da pele humana fotoenvelhecida ao tratamento com terapia fotodinâmica.

Métodos: Treze pacientes femininas foram submetidas a três sessões de tratamento com o ácido 5 delta aminolevulínico associado à luz de diodo de 630nm. Foi avaliada a resposta imunohistoquímica do sistema imunológico da pele por meio dos marcadores: anti-CD1a, anti-CD4+, anti-CD8+, anti-TNF α , anti-IFN γ e anti-IL4; antes, 24 horas após a primeira sessão e 21 dias após a terceira sessão. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva: média, desvio padrão, valor mínimo e máximo, e mediana.

Resultados: 21 dias após o último tratamento houve diminuição do número de linfócitos CD4 e CD8, aumento de interleucina 4 na epiderme e derme, diminuição do TNF- α na epiderme e aumento na derme. A população de células Langerhans e do INF- γ não mudou.

Conclusão: Em relação ao sistema imune esta terapia não mostrou alteração das células de Langerhans e, por isso, pouca imunossupressão local. A apoptose dos linfócitos CD4 e CD8 foi evidenciada sugerindo que a terapia fotodinâmica possa ser útil em doenças inflamatórias. O estudo mostrou diminuição do TNF α na epiderme e aumento na derme além do aumento da IL4 em ambas, o que sugere resposta do tipo humoral neste protocolo, o que também pode ser evidenciado pela ausência do INF γ .

Palavras-chave: fotoquimioterapia; ácido aminolevulinico; envelhecimento da pele.

ABSTRACT

Introduction: Photodynamic therapy destroys target cells by directly harming them, injuring the vascular stroma, and activating the immune system.

Objective: To study photoaged skin's immune response to photodynamic therapy.

Methods: Thirteen female patients underwent three treatment sessions with delta 5-aminolevulinic acid combined with 630 nm diode light. The immunohistochemical response of the skin's immune system was evaluated using the markers anti-CD1a, anti-CD4+, anti-CD8+, anti-TNF α , anti-IFN γ and anti-IL4 before, 24 hours after the first session, and 21 days after the third session.

Results: At the final evaluation, patients demonstrated a decrease in CD4 and CD8 lymphocytes, an increase in interleukin-4 in the epidermis and dermis, and a reduction and an increase of TNF- α in the epidermis and dermis, respectively. The Langerhans cell and INF- γ populations remained unchanged.

Conclusion: Regarding the immune system, photodynamic therapy did not cause changes in Langerhans cells; therefore, there was little local immunosuppression. CD4 and CD8 lymphocyte apoptosis was observed, suggesting that photodynamic therapy can be useful in treating inflammatory diseases. The changes in TNF- α and an increase of IL4 in the dermis and epidermis suggest a humoral type response, which was also evidenced by the absence of INF γ .

Keywords: photochemotherapy; aminolevulinic acid; skin aging.

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma perspectiva no tratamento de tumores e atualmente está sendo empregada no tratamento de doenças inflamatórias como psoríase, acne, hiperplasia sebácea, rosácea e mais recentemente o fotoenvelhecimento.¹⁻⁷ Baseia-se no acúmulo específico de um agente fotossensibilizante no tecido alvo que posteriormente é ativado pela luz, e na presença de oxigênio forma o oxigênio *singlet*, responsável pela injúria da célula alvo.¹ O mecanismo de destruição da célula alvo compreende: destruição celular direta, injúria ao estroma vascular e ativação do sistema imune.¹ O papel da TFD é causar uma reação citotóxica no tecido, mas uma resposta pós-TFD, envolvendo reação imune inflamatória; inata e adaptativa ocorre para auxiliar na erradicação bem sucedida de células residuais remanescentes.⁸ Embora a reação imune seja menos importante que outros efeitos no estágio de ablação celular, depois da terapia, seu papel parece ser decisivo no controle de longa duração do efeito da terapia.⁹

A TFD em alta intensidade destrói células imunes importantes; já em baixa intensidade estimula o sistema imune. Por um lado, esse processo ocorre pela ativação de monócitos e macrófagos e produção de mediadores antiinflamatórios; por outro, ocorre pela maciça atração de neutrófilos no lugar da inflamação, havendo um estímulo para a produção de mediadores específicos.^{8,9}

No tratamento dos tumores, os principais fatores que parecem estar envolvidos na indução dessa resposta é a expressão de várias citocinas e outros genes importantes imunologicamente. Entre as citocinas, cuja expressão foi relatada como sendo modulada pela TFD, estão principalmente, a IL6, IL10 e TNF α , além da IL1 β , IL2, fator estimulante de colônia de granulócitos, fator de crescimento epidérmico e a modulação da expressão de vários genes envolvidos em adesão celular e apresentação de antígeno.^{8,9}

MÉTODOS

Foram estudados, prospectivamente, treze pacientes, do sexo feminino, com idade entre 50 e 78 anos (média 64), os critérios de inclusão foram: pacientes do sexo feminino, fototipo I a IV,¹⁰ presença de fotoenvelhecimento Grau I-IV, segundo a classificação de Glogau.¹¹ Os critérios de exclusão foram: uso recente (um mês) de método abrasivo ou substância queratolítica; doenças sistêmicas e cirurgias recentes; tendência à formação de quelóide e/ou cicatriz hipertrófica; câncer de pele; antecedentes pessoais ou familiares de melanoma; uso de medicações fotossensibilizantes ou imunossupressoras. As pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre Esclarecido e o estudo foi conduzido conforme as diretrizes da Declaração de Helsinki de 2000.

As pacientes foram submetidas à biópsia na região pré-auricular direita. Esta foi localizada e minuciosamente medida do início ao final do lóbulo da orelha, dividida em 3 partes onde foi realizada cada biópsia. Na primeira região foi realizada a biópsia antes do procedimento, na segunda a biópsia de controle 24 horas após a primeira sessão e na terceira região o controle 21 dias após a terceira sessão.

Foram realizadas três sessões de terapia fotodinâmica (PDT) e o intervalo entre as sessões foi de 15 dias. Após 24 horas

da primeira aplicação foi realizada foto de controle e biópsia na segunda. Após 21 dias da terceira sessão foi realizada novamente foto e biópsia na terceira região. Para a aplicação do ácido 5-delta-aminolevulínico a pele da face foi previamente limpa com álcool e então o ácido 5-delta-aminolevulínico 20% foi aplicado de forma homogênea com o bastão aplicador Levulan® Kerastick™ (Stiefel, São Paulo, Brasil). O ALA foi mantido na pele da face por 2 horas e posteriormente irradiada luz com aparelho de LED (Light Emitting Diodes) cuja intensidade de saída era de 3100 mw/cm², intensidade óptica de 100 mw/cm², com superfície ativa de 40x80mm emitindo luz com comprimento de onda de 630 nm, por 10 minutos em cada hemiface. As pacientes foram orientadas em relação aos possíveis efeitos colaterais, fotoproteção, uso de produtos químicos sem autorização prévia, retorno nas datas estabelecidas e no caso de descamação, a não retirada da pele.

Os cortes histológicos da pele das pacientes, antes, 24 horas e 21 dias após o tratamento foram preparados em parafina e seguiram para a reação de imunohistoquímica segundo o método do complexo avidina-biotina-peroxidase.¹² Nesse último método, procedeu-se à incubação com os anticorpos primários nas seguintes diluições: CD1 1/20, CD4 1/400 e CD8 1/50 (DAKO) e os outros anticorpos utilizados foram o IFN γ 1/30 (RD Systems – código MAB285), IL4 1/20 (RD System – código AF-204-NA) e TNF α 1/20 (RD System – código AF-210-NA).

As lâminas, submetidas à imunohistoquímica foram analisadas sob microscópio de luz Zeiss com objetiva de 20x e ocular de 10x. A avaliação quantitativa (determinação de área, comprimento e contagem de partículas) foi realizada com auxílio de Sistema Analisador de Imagem (Kontron Eletronic 300, ZEISS). Todas as amostras foram avaliadas por dois investigadores independentes. Os dados quantitativos histomorfométricos, relativos ao número de células CD1 positivas e os dados semi-quantitativos da reação inflamatória, células CD4 e CD8 positivas e reação positiva IL4, IFN γ e TNF α foram analisados por meio de Estatística Descritiva: média, desvio padrão, valor mínimo e máximo e mediana. Os Testes Estatísticos foram realizados com auxílio do programa SigmaStat (Jandel Cientific, CA, USA), aceitando como nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

Treze pacientes, com fotoenvelhecimento facial realizaram tratamento com terapia fotodinâmica e ALA tópico. Segundo a classificação de Glogau,¹¹ seis pacientes (1, 4, 9, 10, 11 e 12) apresentavam fotoenvelhecimento grau III (46,15%), cinco (2, 3, 5, 6 e 13) grau IV (38,46%) e duas (7 e 8) grau II (15,38%). A idade variou entre 50 e 78 anos (média 64). Em relação ao fototipo, duas pacientes (2 e 5) apresentavam fototipo I (15,38%), cinco (1, 3, 6, 9 e 12) fototipo II (38,46%), cinco (4, 7, 10, 11 e 13) fototipo III (38,46%) e uma (8) IV (7,69%).

Os resultados da análise histológica, histomorfometria e imunohistoquímica do sistema imune apenas foram avaliados em 12 pacientes devido a problemas técnicos com a biópsia. A aná-

lise dos cortes histológicos submetidos à reação imunohistoquímica para anti-CD8 revelou células inflamatórias mononucleares CD8 positivas presentes ao redor de vasos e anexos na derme (Figuras 1 A,B). A avaliação morfométrica foi semi-quantitativa e os resultados individuais de cada um dos casos estudados.

Comparando-se os três momentos estudados de um mesmo tratamento, pré, 24 horas e 21 dias após a 3ª sessão, através do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos haver diferença significativa ($H=10,185$, $p=0,006$). Para melhor especificar as diferenças, aplicamos o método de comparação múltipla de Dunn, que revelou diferença altamente significativa entre intensidade de células CD8 antes e pós-tratamento, com redução de células CD8 no pós-tratamento ($Q=2,68$; $p<0,05$). O gráfico 1 mostra os resultados em gráfico de barras, estando representado pela média dos valores dos casos estudados.

Em relação ao anticorpo CD4, para evidenciar os linfócitos, a análise dos cortes histológicos submetidos à reação imunohistoquímica para anti-CD4 revelou células inflamatórias mononucleares CD4 positivas presentes ao redor de vasos e anexos na derme. A avaliação morfométrica foi semi-quantitativa.

Comparando-se os três momentos estudados do mesmo tratamento para células CD4+ na derme, por meio do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos não haver diferença significativa ($H=4,821$, $p=0,090$).

Em relação ao anticorpo CD1, para evidenciar as células de Langerhans, verificamos que 24 horas após e ao final do tratamento com terapia fotodinâmica as células de Langerhans estão presentes na epiderme (Figura 2 A,B).

A avaliação morfométrica foi quantitativa avaliando o número de células CD1+ por área de epiderme. A média e desvio padrão foram: CD1 antes = $0,000458 \pm 0,000151$; CD1 24hs = $0,000429 \pm 0,000255$; CD1 final = $0,000934 \pm 0,000810$.

Comparando-se os três momentos estudados de um mesmo tratamento, pré – 24 horas – pós para células CD1+ na epiderme, através do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos não haver diferença significativa ($H=1,977$, $p=0,372$).

Em relação ao anticorpo IL4, para evidenciar a intensidade de Interleucina 4, verificamos que o tratamento com terapia fotodinâmica torna presente a IL4 na epiderme (Figura 3) e na derme (Figura 4).

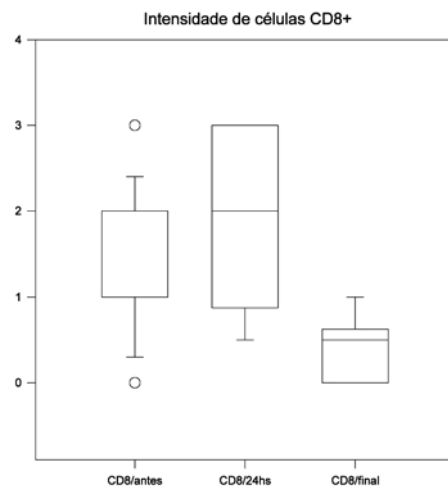


Gráfico 1: Gráfico de caixas mostrando a intensidade de células CD8+ na derme de pele pré (antes), 24 horas e ao final do tratamento.

A avaliação morfométrica foi semi-quantitativa avaliando a intensidade da reação imunohistoquímica na epiderme e derme separadamente. Comparando-se a intensidade de IL4 na epiderme nos três momentos estudados de um mesmo tratamento, pré, 24 horas-pós, através do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos haver diferença significativa ($H=16,090$, $p<0,001$). Para melhor especificar as diferenças, aplicamos o método de comparação múltipla de Dunn, que revelou diferença altamente significativa entre intensidade de IL4 na epiderme antes e pós-tratamento, com aumento de IL4 no pós-tratamento na epiderme ($Q=4,00$; $p<0,05$). O gráfico 2 mostra os resultados em gráfico de barras, estando representado pela média dos valores dos casos estudados.

Comparando-se a intensidade de IL4 na derme nos três momentos estudados de um mesmo tratamento, pré, 24 horas-pós, através do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos haver diferença significativa ($H=13,77$, $p=0,001$). Para melhor especificar as diferenças, aplicamos o método de comparação múltipla de Dunn, que revelou diferença altamente significativa entre intensidade de IL4 na derme antes e pós-tratamento, com aumento de IL4 no pós-tratamento ($Q=3,71$; $p<0,05$). O gráfico 3 mostra os resultados em gráfico de caixas, estando representado pela média dos valores dos casos estudados.

Em relação ao anticorpo TNF α , verificamos que o tratamento com terapia fotodinâmica reduz a intensidade de

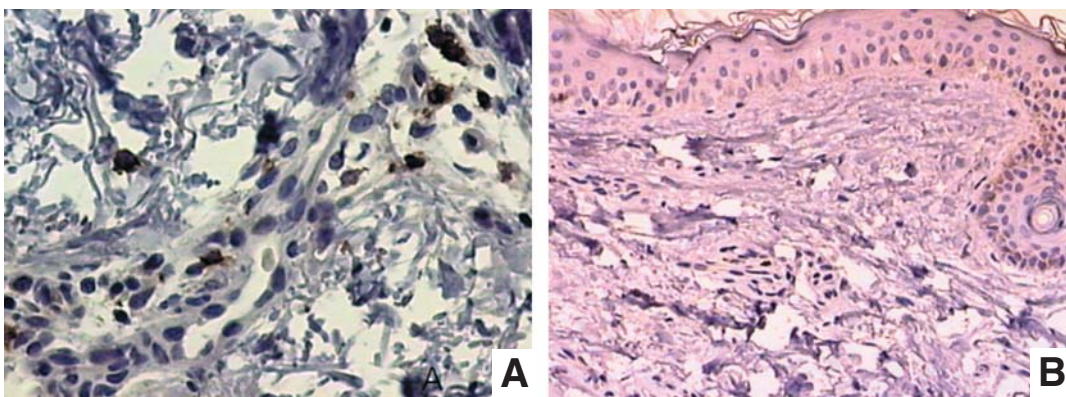


Figura 1: Corte histológico de pele antes do tratamento submetido à reação imunohistoquímica para anti-CD8. Células inflamatórias mononucleares com reação positiva (pigmento marrom) ao redor de vaso (A-pré-tratamento). Notar ausência de células CD8 positivas na derme (B- pós-tratamento). x340.

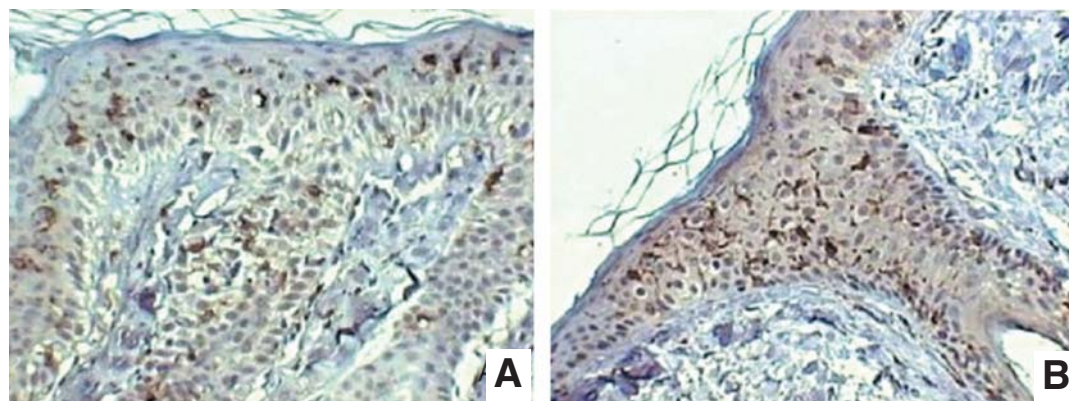


Figura 2: A e B - Corte histológico de pele 24 horas pós-tratamento submetido à imunohistoquímica para anti-CD1. Células de Langerhans marcadas em marrom na epiderme e folículo piloso (A-pré-tratamento). Células de Langerhans marcadas em marrom na epiderme e folículo piloso (B-pós-tratamento). x340.

TNF α na epiderme e aumenta a intensidade na derme.

A avaliação morfométrica foi semi-quantitativa avaliando a intensidade da reação imunohistoquímica na epiderme e derme separadamente. Comparando-se a intensidade de TNF α na epiderme nos três momentos estudados de um mesmo tratamento, pré, 24 horas- pós, através do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos haver diferença significativa ($H=12,895$, $p=0,002$). Para melhor especificar as diferenças, aplicamos o método de comparação múltipla de Dunn, que revelou diferença altamente significativa entre intensidade de TNF α na epiderme antes e pós-tratamento, com redução no pós-tratamento ($Q=3,57$; $p<0,05$). O gráfico 4 mostra os resultados em gráfico de caixas, estando representado pela média dos valores dos casos estudados.

Comparando-se a intensidade de TNF α na epiderme nos três momentos estudados de um mesmo tratamento, pré, 24 horas- pós, através do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos haver diferença significativa ($H=11,78$, $p=0,003$). Para melhor especificar as diferenças, aplicamos o método de comparação múltipla de Dunn, que revelou diferença altamente significativa entre intensidade de TNF α na derme antes e pós-tratamento, com aumento de TNF α no pós-tratamento ($Q=3,61$; $p<0,05$). O gráfico 5 mostra os resultados em gráfico de caixas, estando representado pela média dos valores dos casos estudados.

Em relação ao anticorpo IFN γ , verificamos não haver reação positiva tanto na derme como na epiderme nos três momentos de tratamento estudados (Figura 5 A e B).

A análise dos cortes histológicos submetidos à coloração de H.E. revelou células inflamatórias mononucleares presentes ao redor de vasos e anexos na derme. Comparando-se a intensidade de infiltrado inflamatório na derme nos três momentos estudados de um mesmo tratamento, pré, 24 horas- pós, por meio do Teste Estatístico não paramétrico de Análise de Variância de Kruskal-Wallis, observamos não haver diferença significativa ($H=1,11$, $p=0,572$).

DISCUSSÃO

Na histologia, após 5 a 15 minutos da TFD, ocorre vasodilatação e processo inflamatório agudo perivascular com neutrófilos, eosinófilos e mastócitos perivascular, mas o tumor não

apresenta alteração.^{1,13} Um a três dias após ocorre degeneração vacuolar da basal com focos de necrose da epiderme, processo inflamatório agudo com neutrófilos perivascular e dispersos e invasão de neutrófilos na epiderme. A vasodilatação e edema na derme são proeminentes. Infiltrado neutrofilico agudo pode ser visto nas glândulas sebáceas e estas podem apresentar degeneração de seus núcleos. Neste período o tumor ainda não apresenta alterações. No terceiro dia, ocorre degeneração hidrópica da camada basal, edema intracelular dos queratinócitos e os núcleos se tornam hiper cromáticos. O infiltrado inflamatório começa a apresentar características agudas e subagudas. No quarto dia, a necrose dos queratinócitos começa a resultar em degeneração reticular; tem início a necrose celular tumoral e inicia-se a regeneração das glândulas sebáceas. No sétimo dia ocorre a regeneração da pele que está completa 4-6 semanas pós TFD-ALA. Colorações específicas mostram reparação da zona subepidérmica com fibras colágenas paralelas a epiderme, diminuindo a massa elastótica pré-existente.¹³

A evolução das alterações histológicas neste trabalho foi igual às relatadas na literatura, onde se observou, em 24 horas, edema e vacuolização da camada basal e após 21 dias completa reestruturação da epiderme e neoformação de colágeno, mas a alteração do infiltrado inflamatório não foi significativa. O processo inflamatório agudo que se forma após a TFD, não foi observado neste trabalho sugerindo que este talvez ocorra com maior frequência no tratamento de tumores, onde o tempo de exposição ao ALA é maior e também na administração sistêmica, sendo a tópica responsável pela destruição através da formação do oxigênio “singlet”.

Os marcadores imunológicos foram escolhidos com o intuito de se definir um perfil de imunidade celular e humoral neste tratamento.

O estudo da morfologia e do comportamento das células de Langerhans após trauma térmico, exposição ao UV e trauma com fitas adesivas, mostra que estas desaparecem em 2 dias e retornam entre 11 e 15 dias.¹⁴⁻¹⁶ Neste trabalho, o número de CD1 não apresentou alterações significantes, embora a maioria das pacientes apresentasse uma diminuição, este resultado concorda com os trabalhos citados na literatura, onde a alteração destas células ocorre conforme o grau de ablação do procedimento.

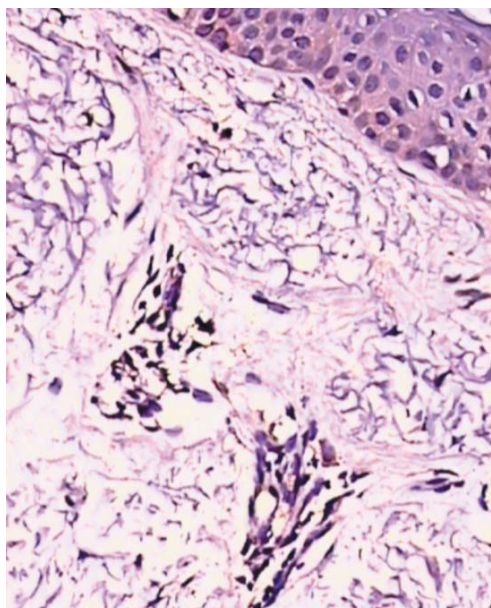


Figura 3: Corte histológico de pele antes do tratamento submetido à reação imunohistoquímica para anti-IL4. Notar ausência de reação positiva na epiderme e derme. x340.

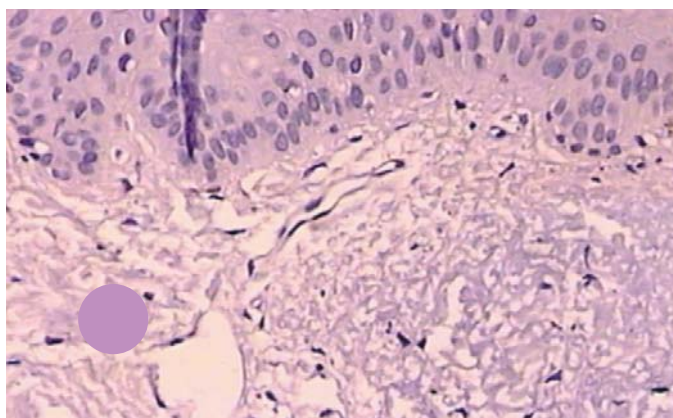


Figura 4: Corte histológico de pele ao final do tratamento submetido à reação imunohistoquímica para anti-IL4. Notar reação positiva (coloração marrom) na epiderme e nas células inflamatórias ao redor de vasos da derme. x340.

A diminuição da contagem de CD8 após 24 horas da primeira sessão não foi significativa, mas se tornou significativa com 21 dias da terceira sessão. Esta redução não é obtida por Abdel-Hady et al.,¹⁷ que encontra um aumento do CD8 nas áreas tratadas que apresentam uma resposta positiva em relação às áreas tratadas com resultado negativo. Por outro lado, Hryhorenko et al.^{18,19} relatam que a PpIX se acumula nos linfócitos ativados e Gad (2001) apud Bissonete²⁰ relatam que após a TFD ocorre a apoptose destas células. Grebenova et al.²¹ relatam diminuição de 75% nos linfócitos após a TFD. A diminuição da contagem das células CD4 não foi significativa.

Esta diminuição da contagem das células CD4 e CD8 sugere uma apoptose dos linfócitos após a TFD, o que também é relatado com os trabalhos de Grebenova²¹ e Bissonette,²⁰ mas estes trabalhos se referem ao tratamento de tumores e não do fotoenvelhecimento, sobre o qual não há relatos de alterações do CD4 e CD8 na literatura. O aumento do CD8 relatado por Abdel-

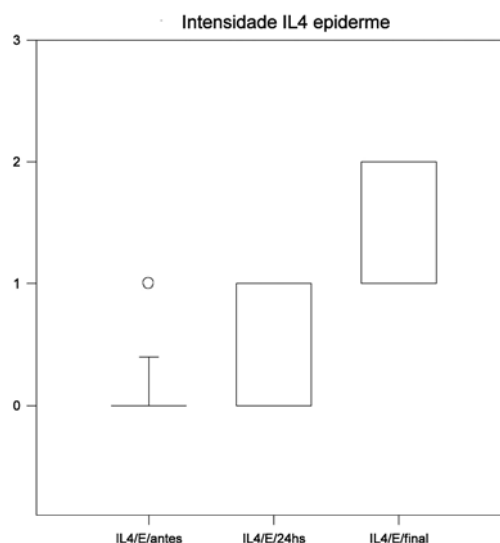


Gráfico 2: Gráfico de caixas mostrando a intensidade de IL4 na epiderme de pele pré (antes), 24 horas e ao final do tratamento.

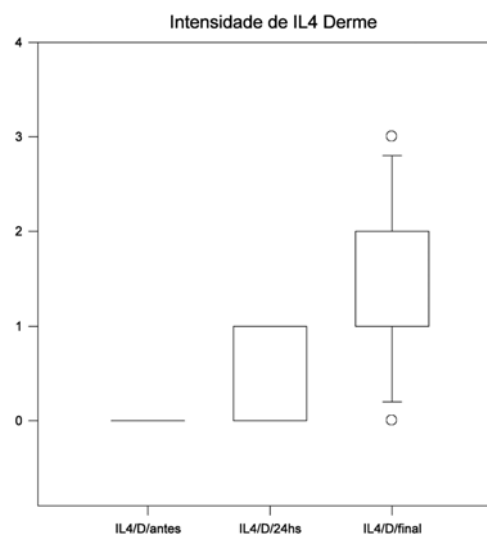


Gráfico 3: Gráfico de caixas mostrando a intensidade de IL4 na derme de pele pré (antes), 24 horas e ao final do tratamento.

Hady,¹⁷ pode estar relacionado ao controle da resposta celular presente na neoplasia intraepitelial cervical e quando o tratamento apresenta uma boa resposta, o tumor perde este controle.

O TNF α é um importante mediador de inflamação cutânea e é expresso em todos os processos inflamatórios da pele. Está presente em dois tipos de reações principalmente, efeitos pró-inflamatórios e indução da morte por apoptose. Os queratinócitos e fibroblastos dérmicos sintetizam grande quantidade de TNF α . Neste trabalho o resultado da expressão de TNF α mostrou diminuição significativa desta citocina na epiderme e aumento também significativo na derme. O aumento dérmico poderia justificar o estímulo dos fibroblastos, o que é evidenciado pelo aumento da fração de colágeno e fibra elástica, mas a sua diminuição na epiderme apenas pode ser justificada pelo aumento da IL4 na epiderme. O aumento da IL4 na derme pode não ter sido suficiente para inibição dos fibroblastos, já que não é a ação desta IL na derme, mas sim na epiderme. A apop-

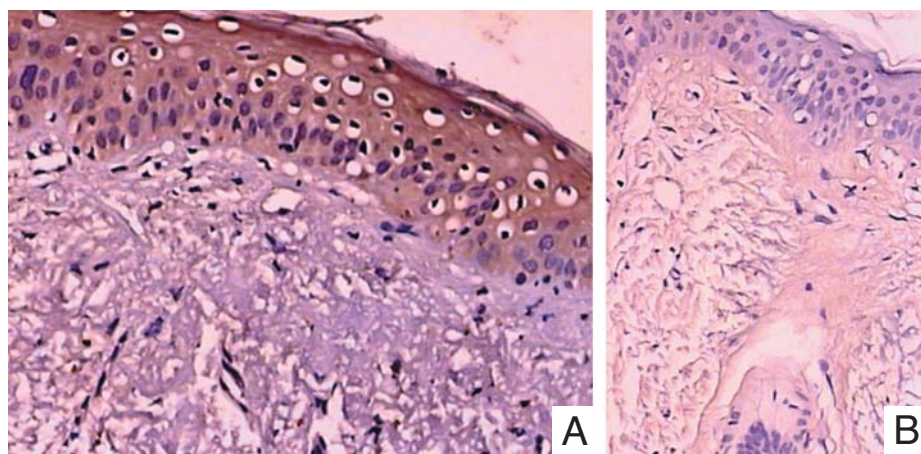


Figura 5: Corte histológico de pele antes do tratamento pré (A) e pós (B) submetido à reação imunohistoquímica para anti-TNF α . Notar reação positiva (coloração marrom) na epiderme e ausência na derme. x340.

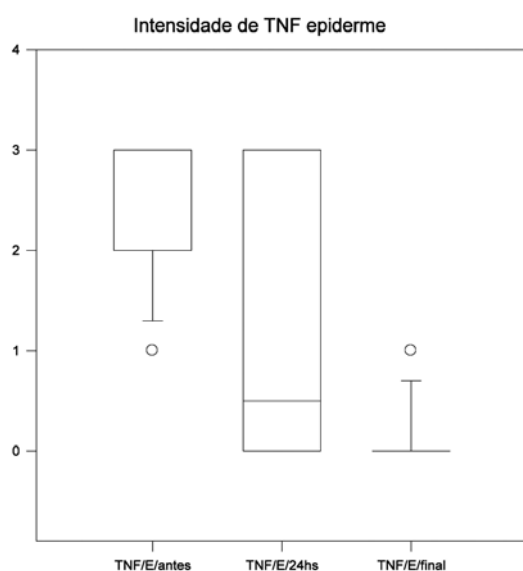


Gráfico 4: Gráfico de caixas mostrando a intensidade de TNF α na epiderme de pele pré (antes), 24 horas e ao final do tratamento.

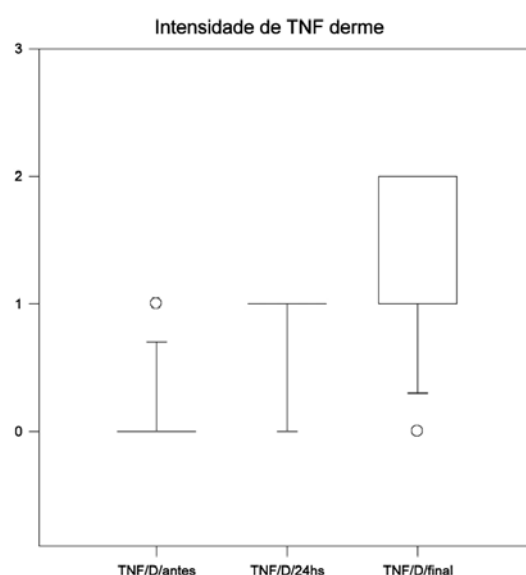


Gráfico 5: Gráfico de caixas mostrando a intensidade de TNF α na derme de pele pré (antes), 24 horas e ao final do tratamento.

tose das células CD4 e CD8 também pode estar relacionada ao aumento do TNF α na derme

A ação da IL4 é no crescimento e diferenciação para as células Th2. Inibe a IL1, IL6 e TNF α , além da expressão do ICAM1. A expressão de IL4 promove o desenvolvimento da resposta Th2 que está relacionada com as respostas das células B. Neste trabalho houve aumento da IL4 na epiderme e derme, podendo sugerir uma resposta do tipo Th2.

Neste trabalho não houve expressão do IFN γ . A produção do IFN γ está restrita a célula “natural killer”, linfócitos CD8, um subgrupo de linfócitos CD4, produzindo citocinas do tipo I (células Th1). Apresenta capacidade de modular a resposta imune, propriedades ativadoras dos macrófagos, aumenta a capacidade de apresentação de antígenos de células apresentadoras e induz moléculas de adesão como ICAM1 e VCAM1.¹⁴⁻¹⁶ O fato de não ocorrer a expressão do IFN pode estar relacionado à diminuição dos linfócitos CD4 e CD8 e aumento da IL4, que

determina uma resposta Th2, enquanto o IFN γ , Th1.

Outras investigações no tratamento do fotoenvelhecimento com a TFD-ALA serão necessárias na parte imunológica para melhor compreensão da modulação do sistema imune.

CONCLUSÕES

O estudo da pele humana fotoenvelhecida com três sessões de 20 minutos, com intervalo de 15 dias, de TFD-ALA tópico 20% Levulan® Kerastick,TM com aparelho de LED com comprimento de onda de 630 nm cuja intensidade de saída era de 3100mw/cm², intensidade óptica de 100 mw/cm², com superfície ativa de 40x80mm emitindo luz com comprimento de onda de 630 nm 10 minutos em cada hemiface apresentou após o tratamento:

As células de Langerhans não apresentaram alterações sugerindo pouca imunossupressão local pelo procedimento.

Houve diminuição significativa na contagem da popula-

ção de linfócitos CD8 e não significativa na de CD4, sugerindo uma apoptose dos linfócitos.

Houve diferenças significantes na expressão do TNF- α , que se mostrou diminuída na epiderme e aumentada na derme. Esse aumento na derme pode estimular o fibroblasto.

Houve aumento significativo na expressão da interleucina 4, na epiderme e derme.

O IFN γ não apresentou alterações neste protocolo o que pode estar relacionado com a apoptose dos linfócitos.

A expressão positiva da IL4 e negativa do IFN sugere uma resposta do tipo Th2

O número de sessões (3), o intervalo entre elas, 15 dias, o tempo de exposição prévia de 2 horas, a concentração de 20% de ALA e o uso da luz vermelha de 630nm, mostraram-se eficazes, neste protocolo, no tratamento do fotoenvelhecimento clínico, assim como na estimulação da síntese de colágeno, de fibras elásticas e no sistema imune. ●

REFERÊNCIAS

- Skivka LM, Gorobets OB, Kutsenok VV, Lozinsky MO, Borisevich AN, Fedorchuk AG, et al. 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy of lewis lung carcinoma: a role of tumor infiltration with different cells of immune system. *Exp Oncol*. 2004;26(4):312-5.
- Uebelhoer NS, Dover JS. Photodynamic therapy for cosmetic applications. *Dermatol Ther*. 2005;18(3):242-52.
- Hong S-B, Lee M-H. Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(6):322-5.
- Horio T, Horio O, Miyauchi-Hashimoto H, Ohnuki M, Isei T. Photodynamic therapy of sebaceous hyperplasia with topical 5-aminolevulinic acid and slide projector. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1274-5.
- Alster T, Hirsch R. Single-pass CO2 laser skin resurfacing of light and dark skin: extended experience with 52 patients. *J Cosmet Laser Ther*. 2003;5(1):39-42.
- Gold MH, Goldman MP. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatol Surg*. 2004;30:1077-84.
- Nybaek H, Jemec GBE. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea. *Dermatology*. 2005;211:135-8.
- Wong TW, Tracy E, Oseroff AR, Baumann H. Photodynamic therapy mediates immediate loss of cellular responsiveness to cytokines and growth factors. *Cancer Res*. 2003;63(13):3812-8.
- Korbelik M, Dougherty GJ. Photodynamic Therapy-mediated immune response against subcutaneous mouse tumors. *Cancer Res*. 1999;59(8):1941-6.
- Fitzpatrick TB. The validity and practicability of sunreactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.
- Glogau RG. Chemical peeling and aging skin. *J Geriatric Dermatol*. 1994;2:30-5.
- Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*. 1981;29(4):577-88.
- Tosca AD, Balas CJ, Stefanidou MP, Katsantonis JC, Georgiou SK, Tzardi MN. Photodynamic treatment of skin malignancies with aminolevulinic acid. Emphasis on anatomical observations and in vivo erythema visual assessment. *Dermatol Surg*. 1996;22(11):929-34.
- Miyauchi S, Hashimoto K. Epidermal Langerhans cells undergo mitosis during the early recovery phase after ultra-violet B irradiation. *J Invest Dermatol*. 1987;88(6):703-8.
- Holzmann S, Koch F, Stroitzner P, Schmuth M, Janke K, Fritsch P, et al. Tape stripping leads to emigration of Langerhans cells from the epidermis, their entry into afferent lymphatics in vivo, and allows immigration of progenitors. *J Invest Dermatol*. 2000;114:228.
- Kölgen W, Both H, van Weelden H, Guikers KLH, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knol EF, et al. Epidermal Langerhans cell depletion after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *J Invest Dermatol*. 2002;118(5):812-7.
- Abdel-Hady E-S, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M, Stern PL, Moore JV, Corbitt G, et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulval intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res*. 2001;61(1):192-6.
- Hryhorenko EA, Oseroff AR, Morgan J, Rittenhouse-Diakun K. Antigen specific and nonspecific modulation of the immune response by aminolevulinic acid based photodynamic therapy. *Immunopharmacology*. 1998;40(3):231-40.
- Hryhorenko EA, Oseroff AR, Morgan J, Rittenhouse-Diakun K. Deletion of alloantigen-activated cells by aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*. 1999;69(5):560-5.
- Bissonnette R, Tremblay J-F, Juzenas P, Boushira M, Lui H. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques. *J Invest Dermatol*. 2002;119(1):77-83.
- Grebenova D, Cajthamlova H, Bartova J, Marinov J, Klamova H, Fuchs O, et al. Selective destruction of leukaemic cells by photo-activation of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin-IX. *J Photochem Photobiol B*. 1998;47(1):74-81.

Avaliação físico-química e biológica da eficácia de uma água mineral lipossomada na pele

Physico-chemical and biological effectiveness evaluation of a liposome-enhanced mineral water on the skin

RESUMO

Introdução: Devido aos seus efeitos hidratante e anti-inflamatório, a água mineral tem sido progressivamente mais utilizada em Dermatologia. Não obstante, apresenta penetração aparentemente superficial. Um lipossoma elástico contendo água mineral foi desenvolvido para melhorar a sua penetração e ação na pele.

Objetivos: O presente estudo avaliou a eficácia de um lipossoma de 30-100nm, composto de trealose e fosfatidilcolina de soja, que pode atravessar espaços 30nm e carregar a água mineral para as camadas mais profundas da pele.

Métodos: O método de RAMAN foi utilizado para avaliar a penetração do lipossoma na pele. A análise dos seus efeitos hidratantes foi realizada através da medida da expressão gênica da filagrina e da aquaporina. Os efeitos anti-inflamatórios foram medidos através da quantidades de NF- κ B.

Resultados: A fosfatidilcolina foi utilizada como um marcador no teste de RAMAN, tendo sido localizada a 1-7nm mais profundamente no estrato córneo 30 minutos depois da aplicação; 60 minutos após a aplicação, o lipossoma foi encontrado sobre a camada espinhosa. Nenhuma alteração foi verificada 120 minutos após a aplicação. A expressão gênica da filagrina aumentou 3 vezes e a da aquaporina, 1,8 vez. Em relação à NF- κ B, houve 47% de diminuição na sua atividade.

Conclusão: A multidisciplinaridade da nanotecnologia e seus benefícios não podem ser minimizados. O desenvolvimento de lipossomas com tecnologia brasileira denotam a capacidade de nossos cientistas de inovar os sistemas de delivery em cosméticos, beneficiando a dermatologia. O aproveitamento da riqueza hídrica do Brasil também deve ser ressaltado a fim de estimular novos estudos relacionados com a nossa diversidade natural. O presente estudo permite concluir que a água lipossomada pode permear a pele e permite melhores efeitos biológicos.

Palavras-chave: águas minerais; lipossomos; pele; Brasil; cosméticos.

ABSTRACT

Introduction: Mineral water has been used in Dermatology for its moisturizing and anti-inflammatory effects. Its penetration seems to be superficial. An elastic liposome containing mineral water was developed in efforts to improve its penetration and action in the skin.

Objectives: This study evaluated the efficacy of a 30-100 nm liposome, made of trehalose and soy phosphatidylcholine, which can cross 30 nm spaces and deliver the mineral water to deeper layers of the skin.

Methods: The RAMAN method was used to evaluate the permeation of the liposome into the skin. Its moisturizing effects were measured through the genic expression of filaggrin and aquaporin, and its anti-inflammatory effects were measured through NF- κ B quantities.

Results: After 30 minutes, the phosphatidylcholine was localized 1-7 nm deeper in the corneum layer; 60 minutes after, the liposome had penetrated to the spinous layer; and no changes were verified after 120 minutes. The genic expression of filaggrin increased 3 times and the expression of aquaporin increased 1.8 times. NF- κ B activity decreased 47%.

Conclusion: Nanotechnology and its benefits are very important to dermatology. The development of liposomes with Brazilian technology demonstrates the emergence of a knowledge base regarding cosmetic delivery systems in the country. Therefore, Brazil's wealth of mineral spring waters represents a considerably valuable resource and should be the object of further studies in dermatology. This study has verified that liposome-encapsulated water can permeate the skin and provide enhanced biological effects.

Keywords: mineral waters; liposomes; skin; Brazil; cosmetics.

Artigo Original

Autores:

Samanta Nunes¹
Bhertha Tamura²

¹ Dermatologista e diretora médica da ZSN Associados – São Paulo (SP), Brasil.

² Doutora em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Samanta Nunes
R. Diogo Moreira, 132/915 – Brooklin Novo
04569-011 – São Paulo – SP
E-mail: nunes.samanta@uol.com.br

Data de recebimento: 28/11/2011
Data de aprovação: 15/12/2011

Trabalho realizado no Instituto de Bioengenharia da Pele – Evic Brasil Ltda. – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Material fornecido pelo laboratório Puralnova - São Paulo (SP), Brasil.
Conflito de Interesses: Material fornecido pelo laboratório Puralnova - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

As águas minerais têm sido utilizadas na dermatologia em virtude de suas propriedades físico-químicas no tratamento de várias afecções cutâneas. Os já descritos efeitos hidratantes, anti-inflamatórios, calmantes, antiproliferativos, antimicrobianos, queratolíticos, cicatrizantes e antioxidantes despertam seu interesse no campo terapêutico. A fim de melhorar a penetração da água mineral e a consequente ação hidratante na pele, desenvolveu-se um lipossoma elástico encapsulando a água mineral da fonte Alvorada (água mineral lipossomada) no Estado de São Paulo, Brasil.

Lipossomas

São vesículas esféricas, constituídas de uma ou várias bicamadas concêntricas de lipídios, que isolam do meio externo um ou vários compartimentos aquosos internos. Uma grande vantagem dos lipossomas, com relação a outros sistemas transportadores de medicamento, é sua elevada biocompatibilidade, especialmente quando são formados de lipídios pertencentes às famílias de lipídios naturais. Além disso, são sistemas altamente versáteis, cujos tamanho, lamelaridade, superfície, composição lipídica, volume e composição do meio aquoso interno podem ser manipulados em função dos requisitos farmacêuticos e farmacológicos. A capacidade de essas vesículas artificiais oferecerem barreiras para a difusão de solutos foi demonstrada pela primeira vez por Bangham, em 1965.^{1,2}

Os lipossomas, classicamente, são preparados a partir do glicerofosfolípido, a fosfatidilcolina. De forma mais geral, lipossomas podem ser obtidos a partir de qualquer substância anfifílica formadora de fase lamelar.^{1,2}

Os lipossomas têm sido amplamente utilizados como veículo em fórmulas dermocosméticas, em razão de sua estrutura proporcionar a encapsulação de substâncias ativas hidrofílicas e lipofílicas, visto serem constituídos por compostos anfifílicos. As principais vantagens do emprego de lipossomas para a administração de agentes dermocosméticos são: sua capacidade de transportar substâncias hidro e lipossolúveis; sua alta afinidade com as membranas biológicas; o fato de serem constituídos de anfifílicos naturais biocompatíveis e biodegradáveis; além de seu potencial para acentuar a hidratação natural da pele e do cabelo. Vale lembrar que esses sistemas de *delivery* não são sempre iguais, e a depender da substância a ser encapsulada há que adaptar o tipo e a composição dos lipossomas. Os lipossomas não são estáveis em veículos que contenham emulsificantes O/A ou A/O. Mesmo na ausência de tensoativos, a incorporação de lipossomas a determinados veículos só pode ser efetuada sob determinadas condições, especialmente empregando anfifílicos estruturais sintéticos, padronizando pH, osmolaridade e temperatura.³

Água mineral lipossomada

Foi desenvolvido um lipossoma elástico exclusivo, para a encapsulação da água mineral da fonte Alvorada, com tamanho variando entre 40 e 100nm (Gráfico 1), capaz de passar por poros de até 30nm; aplicou-se esse lipossoma em um produto na forma de aerossol.

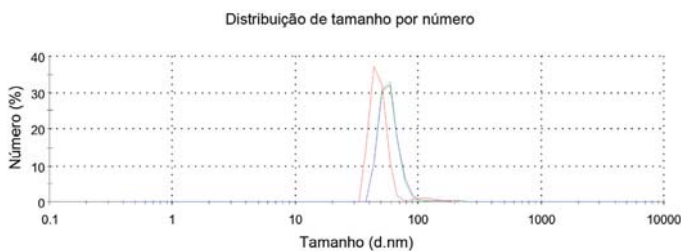


Gráfico 1: Distribuição de tamanho de partículas de lipossoma – três medidas (azul, vermelho e verde)

A água mineral que foi encapsulada nesses lipossomas é originária da fonte Alvorada, na Serra do Japi, região de floresta atlântica do Estado de São Paulo, Brasil. A conformação do lipossoma desenvolvido pode ser vista esquematicamente na figura 1. Imagens de microscopia eletrônica mostram os lipossomas dispersos em água mineral na figura 2.

Estudos prévios demonstraram efeitos biológicos *in vitro*, como aumento da expressão gênica de filagrina e de aquaporina 3 (importantes na hidratação); redução da atividade de NF- κ B (efeito anti-inflamatório); e proliferação de fibroblastos. Estudos clínicos ainda são necessários a fim de comprovar esses efeitos *in vivo*. Com o objetivo de proporcionar maior permeação cutânea desse possível ativo biológico, a água mineral da fonte Alvorada foi encapsulada em lipossomas especialmente desenvolvidos para esse ativo.

A composição dos lipossomas liofilizados da água mineral da fonte Alvorada é apresentada na tabela 1, sendo os componentes majoritários trealose e fosfatidilcolina de soja.

Considerando-se apenas os componentes lipídicos, a fosfatidilcolina de soja representa cerca de 90% dos lipídios nos lipossomas, conforme apresentado na tabela 2.

OBJETIVOS

Avaliar a capacidade dos lipossomas de aumentar a permeação cutânea da água mineral da fonte Alvorada *in vivo*, por meio do teste Raman. Avaliar a eficácia *in vitro* do uso da água lipossomada, por meio de expressão gênica de filagrina e aquaporina 3; atividade do fator de transcrição nuclear NF- κ B.

MÉTODOS

Permeação da água mineral com lipossomas na pele

Para avaliar a eficácia da água lipossomada, foram realizados testes de permeação por meio do método Raman, que con-

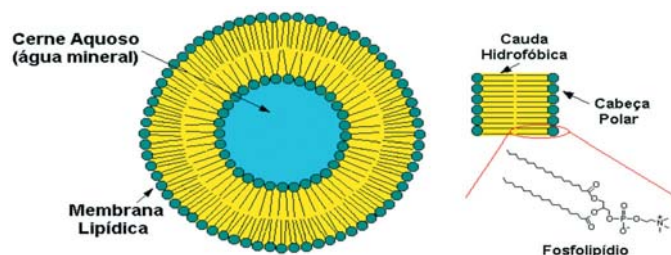


Figura 1: Conformação esquemática do lipossoma

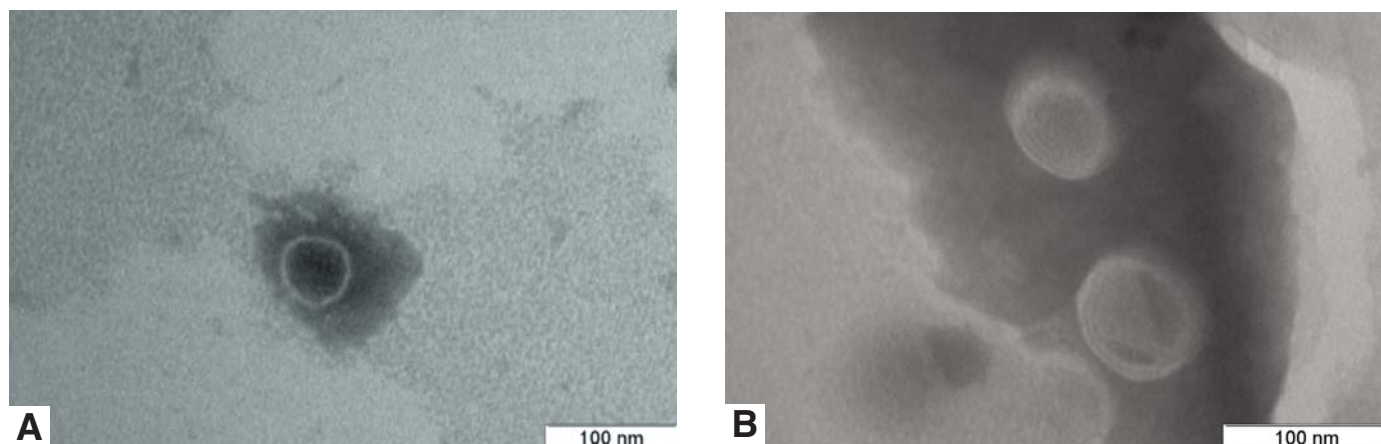


Figura 2: A e B. Imagem de microscopia eletrônica de transmissão de lipossomas dispersos em água mineral

Tabela 1: Composição da MP lipossomas liofilizados (secos)

Matéria-prima	% (m/m)
Trealose	60
Fosfatidilcolina de soja	35,9
Éster de fitoesterol	1,5
Colesterol	1,2
Ácido behênico	1,2
Ceramidas 3	0,3

Tabela 2: Composição lipídica da MP lipossomas liofilizados

Matéria-prima (lipídios)	% (m/m)
Fosfatidilcolina de soja	89,8
Éster de fitoesterol	3,8
Colesterol	2,9
Ácido behênico	2,9
Ceramidas 3	0,7

siste em realizar uma microespectroscopia confocal e determinar a profundidade alcançada no tecido cutâneo. O produto foi aplicado na região do braço e foram feitas medidas em diferentes tempos (após 30, 60 e 120 minutos), utilizando-se a fosfatidilcolina como marcador do lipossoma.

Estimulação da expressão gênica de filagrina e aquaporina 3

Foram também realizados estudos para avaliar a expressão gênica de filagrina e de aquaporina 3 por Real Time PCR. Queratinócitos humanos (Cascade Biologics, USA) foram cultivados e, após seis horas de contato com a água mineral, o RNA total foi extraído utilizando-se Triagent[®] Solution (Applied Biosystems) e quantificado através da utilização de Quant-iT[™] RNA Assay Kit (Invitrogen) realizando-se a leitura no equipamen-

to Quibit[®] Fluorometer (Invitrogen). Os testes foram conduzidos em um aparelho StepOnePlus (Applied Biosystems). Para a realização dos ensaios de expressão gênica de filagrina, um sistema de ensaio TaqMan[®] Gene Expression Assays; Applied Biosystems. Para análise da expressão gênica de aquaporina 3, foi utilizado o kit EXPRESS One-Step SYBR[®] GreenER[™] (Invitrogen). Em ambos os estudos a quantidade relativa de mRNA foi calculada conforme descrito por Pfaffl⁴ e Gregory & Edith.⁵

Diminuição da atividade do fator de transcrição nuclear (NF- κ B)

A atividade do NF- κ B foi avaliada por meio de cultura de queratinócitos humanos com seis concentrações de água mineral contendo lipossomas ou com água desmineralizada (controle). As células foram submetidas à radiação UVA/UVB e mantidas novamente em contato com o produto por mais 24 horas. A atividade do NF- κ B foi mensurada utilizando um kit da empresa Cayman Chemical, USA. A leitura das absorbâncias foi realizada em leitor de microplacas a 450nm. Os valores de NF- κ B foram expressos em porcentagem em relação aos respectivos controles (basal e UVA/UVB).

RESULTADOS

Permeação da água mineral com lipossomas na pele

Após os primeiros 30 minutos de aplicação única, os níveis de fosfatidilcolina (marcador para o lipossoma) encontraram-se aumentados à profundidade de 1 a 7 μ m (estrato córneo), de maneira significativa, o que demonstra rápida permeação do lipossoma já nos primeiros minutos de aplicação. Após 60 minutos, como era de esperar levando em consideração os resultados obtidos após 30 minutos, os níveis de fosfatidilcolina reduziram em relação a esse primeiro período nas camadas superiores, mas começaram a aumentar nas camadas ainda mais profundas, com pico em 19 μ m (estrato espinhoso), o que indica que o lipossoma atinge camadas mais profundas da epiderme. Após 120 minutos o perfil não sofreu muita alteração, mas percebeu-se que não houve aumento dos níveis de fosfatidilcolina nas cama-

das mais profundas, mantendo o padrão de permeação obtido após os primeiros 60 minutos da aplicação.

Os resultados estão apresentados no gráfico 2.

Estimulação da expressão gênica de filagrina

Em estudo realizado com culturas de células, a água mineral com lipossomas proporcionou aumento de cerca de três vezes a expressão gênica de filagrina, que foi ainda 7% superior ao resultado obtido pela água mineral da fonte Alvorada sem lipossomas (aumento de 2,8 vezes). Esses dados demonstram que a água lipossomada pode contribuir fortemente na manutenção do equilíbrio hídrico da pele, uma vez que a filagrina é uma das principais proteínas do envelope córneo e responsável pela formação de aproximadamente 50% do total de NMFs (fatores naturais de hidratação) na pele.

Estimulação da expressão gênica de aquaporina 3

Em estudo realizado com culturas de células, a água mineral da fonte Alvorada (sem lipossomas) proporcionou um aumento de 1,8 vez a expressão gênica de aquaporina 3, quando comparada com a água Milli Q (sem sais minerais). O teste realizado com a água mineral com lipossomas demonstrou aumento de 4,3 vezes (140% maior). O aumento da expressão de aquaporina 3 confirma a capacidade do produto em sustentar a integridade hídrica da pele, uma vez que essa proteína atua como uma maquinaria especializada capaz de suprir a perda excessiva de água epidérmica.

Diminuição da atividade do fator de transcrição nuclear (NF- κ B)

A dispersão de lipossomas de água mineral 0,2% promoveu redução significativa de 47% na atividade do NF- κ B, indicando uma atividade calmante e anti-inflamatória *in vitro*.

DISCUSSÃO

Uma das maiores desvantagens da terapia tópica é a baixa velocidade de penetração dos fármacos através da pele. A barreira difusional da maioria das substâncias é o estrato córneo, que

consiste de corneócitos embebidos em uma matriz lipídica. A matriz lipídica do estrato córneo é formada de uma bicamada lipídica composta de colesterol, ácidos graxos e ceramidas. As principais vantagens do uso de lipossomas envolvem sua capacidade de armazenar substâncias hidrossolúveis em seu interior e substâncias lipofílicas e anfifílicas em suas membranas, nas quais as substâncias ativas ficam retidas para ser transferidas a outras membranas, como a pele. Conforme o teste Raman demonstrou, esses lipossomas são capazes de aumentar a permeação cutânea, atravessando a camada córnea, podendo propiciar melhor efeito de hidratação da pele. Além disso, os lipossomas são atóxicos, biodegradáveis e podem ser preparados em larga escala.

Os testes *in vitro* também confirmaram que a água lipossomada apresentou vantagens em termos de efeitos biológicos superiores aos efeitos conseguidos com a água mineral sem lipossomas. Dentre eles destaca-se o aumento significativo da expressão gênica de filagrina e aquaporina 3, indicando melhor capacidade de hidratação e reconstrução da barreira cutânea. Muitas dermatoses podem beneficiar-se dessa nova tecnologia. Também observou-se redução significativamente maior da atividade do fator de transcrição nuclear NF- κ B, sugerindo ação anti-inflamatória superior quando comparada à da água mineral não lipossomada. Esses testes associados aos testes *in vitro* realizados com a água em sua forma não lipossomada sugerem que a água estaria mais indicada para os casos em que há comprometimento de barreira, e o uso da água lipossomada parece estar mais indicado na pele sã, em que os lipossomas aumentaram a permeação cutânea, entregando a água na camada espinhosa. Parece que esta última, se aplicada em pele já comprometida, poderia acarretar permeação para camadas indesejadas, com possíveis efeitos irritativos. A presente premissa ainda deve ser clinicamente comprovada. Estudos adicionais são necessários a fim de aprofundar o conhecimento dos efeitos da água mineral lipossomada não só na pele sadia, mas também em dermatoses.

CONCLUSÃO

A multidisciplinaridade da nanotecnologia e seus benefícios não podem ser minimizados. O desenvolvimento de lipossomas com tecnologia brasileira denotam a capacidade de nossos cientistas de inovar os sistemas de *delivery* em cosméticos, beneficiando a dermatologia. O aproveitamento da riqueza hídrica do Brasil também deve ser ressaltado a fim de estimular novos estudos relacionados com a nossa diversidade natural. O presente estudo permite concluir que a água lipossomada pode permear a pele e permite melhores efeitos biológicos.

Notas e agradecimentos

O lipossoma descrito neste estudo é patenteado e foi desenvolvido em parceria das empresas Libera Tecnologia e Inovação Ltda, PuraInova Consultoria e Inovação Ltda e Chemyunion Indústria Química. Os autores do trabalho agradecem às empresas mencionadas a possibilidade de utilizar a água lipossomada nos estudos aqui descritos. ●

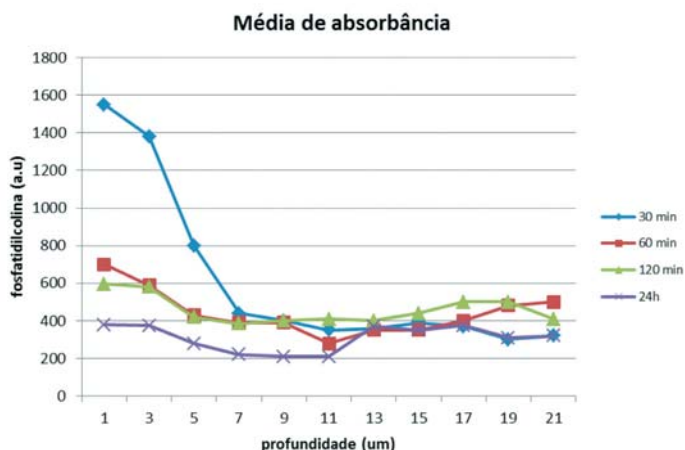


Gráfico 2: Medidas de fosfatidilcolina (marcador do lipossoma) nos tempos 0 (basal) e após 30, 60, 120 minutos e 24 horas após aplicação única da água mineral lipossomada

REFERÊNCIAS

1. Frézard F, Schettini DA, Rocha OGF, Demicheli C. Lipossomas: Propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. *Quim Nova*. 2005; 28(3): 511-518.
2. Lasic DD . Application of liposomes. In: Lipowsky, R., Sackmann, E, editors. *Handbook of biological physics - Vol. 1B: Structure and dynamics of membranes – generic and specific interactions*. Elsevier Science: The Netherlands, 1995. p. 491-520.
3. Chorilli M, Leonardi GR, Oliveira AG, Scarpa MV. Lipossomas em formulações dermocosméticas. *Infarma*. 2004; 16(7-8): 75-79.
4. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2011; 29: 2000-7.
5. Gregory E. Miller, Edith Chen. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and 2 adrenergic receptor in children with asthma. *PNAS*. 2006;103(4): 5496-501.

Artigo Original

Autores:

Adilson Costa¹
Lúcia Helena Fávaro de Arruda²
Elisângela Samartin Pegas Pereira³
Margareth de Oliveira Pereira⁴
Felipe Borba Calixto dos Santos⁵
Raquel Fávaro⁶

¹ Dermatologista, chefe do Serviço de Dermatologia e coordenador dos ambulatórios de Acne, Cosmiatria, Dermatologia da Gravidez, Vitiligo e Pesquisa Clínica Dermatológica da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil; mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp); doutor em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); diretor clínico da KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

² Dermatologista, mestre em dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM/Unifesp); médica colaboradora do ambulatório de psoríase do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

³ Dermatologista, coordenadora dos ambulatórios de Fototerapia, Urticária e Hanseníase da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Médica residente de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Médico residente de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

⁶ Médica residente de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Adilson Costa
Alameda Franca, 760 apto. 21
São Paulo SP, Brasil
CEP: 01422-000;
E-mail: adilson_costa@hotmail.com

Recebido em: 10/02/2012

Aprovado em: 01/03/2012

Trabalho realizado na : KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Material fornecido pela Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda. – Rio de Janeiro - (RJ), Brasil.

Conflitos de Interesses: Nenhum

Estudo clínico para a avaliação das propriedades clareadoras da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® na abordagem do melasma, comparada à hidroquinona 2% e 4%

Evaluation of the whitening properties of combined kojic acid, arbutin, sepiwhite® and achromaxyl® vs. 2% and 4% hydroquinone in the treatment of melasma

RESUMO

Introdução: Melasma é alteração cutânea comum e adquirida, de curso prolongado e tratamento muitas vezes refratário, gerando impacto psicológico negativo na vida dos acometidos.

Objetivos: Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação tópica de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® em comparação à hidroquinona a 2% e a 4% na abordagem do melasma facial.

Métodos: Estudo clínico mono-cego, comparativo, monocêntrico, com 120 voluntárias, fototipos I a IV de Fitzpatrick, entre 18 e 50 anos de idade, divididas em grupo A (n = 40; Blancy® 2 vezes ao dia), grupo B (n = 40; hidroquinona 2% à noite) e grupo C (n = 40; hidroquinona 4% à noite), que usaram os produtos durante 90 dias consecutivos. Foram realizadas avaliações clínicas (classificação e quantificação do melasma) e fotográficas, além do questionário de impacto à qualidade de vida e avaliação global de eficácia.

Resultados: Cento e duas voluntárias (85%) finalizaram o estudo, (grupo A = 34, grupo B = 33, grupo C = 35). A métrica do Masi teve redução estatisticamente significativa ao longo do estudo para os três Grupos (p-valor < 0,001).

Conclusão: O uso tópico da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® demonstrou ser eficaz e seguro na abordagem do melasma, apresentando-se como alternativa no arsenal terapêutico dessa dermatose recalcitrante e inestética.

Palavras-chave: melanose; hidroquinonas; arbutina; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a common, acquired, long-lasting skin disorder that is often resistant to treatment and causes negative psychological effects on patients.

Objectives: To evaluate the efficacy, safety, and tolerability of the topical combination of kojic acid, arbutin, sepiwhite® and achromaxyl® compared to 2% and 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma.

Methods: A single-blind, comparative, monocentric clinical study with 120 volunteers (aged 18-50, I to IV Fitzpatrick skin types) was conducted. The study population was divided into 3 groups: Group A (n = 40; Blancy®, 2 times a day), Group B (n = 40, 2% hydroquinone at night), and Group C (n = 40, 4% hydroquinone at night), and instructed to use the study product for 90 consecutive days. Clinical (classification and quantification of melasma) and photographic evaluations were carried out, and a questionnaire assessed the impact on the patients' quality of life and the products' general efficacy.

Results: Most volunteers (n = 102, 85%) completed the study (Group A = 34, Group B = 33, Group C = 35). The Melasma Area Severity Index metrics presented a statistically significant decrease (i.e., improvement) throughout the study in all three groups (p-value < 0.001).

Conclusion: The topical use of the kojic acid, arbutin, sepiwhite® and achromaxyl® combination proved to be an effective and safe alternative for treating melasma.

Keywords: melanosis; hydroquinones; arbutin; quality of life.

INTRODUÇÃO

Na sociedade atual, a aparência física tornou-se aspecto de grande importância, e manchas cutâneas, principalmente as faciais, causam transtornos psicossociais por seu caráter inestético.¹ Aproximadamente 10% da população tem alguma alteração facial, como cicatriz, manchas ou deformidades, afetando a rotina diária do indivíduo acometido.²

A busca constante de melhor aparência física é fenômeno sociocultural muitas vezes mais significativo do que a própria satisfação profissional, econômica ou afetiva.³ Nesse cenário, alterações pigmentares cutâneas, como melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória e hiperpigmentação induzida por drogas, possuem curso prolongado e tratamento muitas vezes refratário, contribuindo para o impacto psicológico negativo na vida de quem as possui.⁴

Melasma é alteração cutânea comum, adquirida, caracterizada por máculas marrom-acinzentadas ou marrom-escuras, simétricas, com bordas irregulares, que compromete frequentemente a face de mulheres em idade fértil.^{5,6} Predomina em jovens de fototipo mais alto (tanto de origem hispânica quanto africana ou asiática), porém pode acometer ambos os sexos e iniciar-se após a menopausa.^{7,8} Seu nome deriva do grego *melas*, que significa negro.⁵

Os melanócitos, palco de gênese do melasma, são células dendríticas responsáveis pela pigmentação da pele e dos pelos, derivados dos melanoblastos originários de células da crista neural.^{5,7,9} Durante a embriogênese, migram através do mesênquima até a epiderme e os folículos pilosos, sendo encontrados, também, nas leptomeninges, cóclea e trato uveal (corpo ciliar, coróide e íris).^{5,7}

A melanina, um polímero nitrogenado de alto peso molecular, assume coloração castanho-escuro, sendo considerado o principal pigmento determinante da cor da pele, razão pelo qual participa, também, na filtração e absorção dos raios UV.⁷ A enzima responsável pela produção desse pigmento é a tirosinase, a qual participa da hidroxilação da tirosina e oxidação da Dopa, gerando, por conseguinte, a melanina.^{10,11}

Os melanócitos localizados na camada basal epidérmica projetam seus dendritos, através da camada espinhosa, transferindo seus melanossomos (sítio, também, da biossíntese da melanina, conhecida como melanogênese) aos queratinócitos; esse conjunto forma, então, a unidade epidermo-melânica, a qual é constituída de um melanócito e 36 queratinócitos.^{5,7} Ocasionalmente, tal unidade pode ser encontrada na derme.^{5,7}

A hiperpigmentação da epiderme, tanto primária (constitucional) quanto secundária (medicamentosa ou por hiperatividade melanossômica), deve-se, portanto, ao excesso de produção de melanina.^{10,11} A produção de melanina é influenciada por diversos fatores, como radiação solar, hormônio estimulador de melanócitos (MSH), endotelina-1, fator de crescimento dos fibroblastos basais e atividade de enzimas e proteínas estabilizadoras da tirosinase.⁵

Fatores genéticos, hormônio-estrogênico (como gravidez e terapia hormonal), drogas fototóxicas, anticonvulsivantes, cosméticos, doenças tireoidianas autoimunes e exposição solar,

entre outros, estão envolvidos na patogênese do melasma, porém, nenhum deles pode ser responsabilizado isoladamente pelo desenvolvimento do quadro.^{5,7,12}

Clinicamente, o melasma apresenta três padrões clínicos principais: centrofacial, malar e mandibular, sendo o primeiro considerado o mais comum (aflige fronte, nariz, lábio superior, bochechas e queixo).⁵ É também dividido de acordo com sua aparência sob a iluminação da lâmpada de Wood: epidérmico, dérmico, misto e indeterminado;¹³ ao exame com essa lâmpada, as lesões epidérmicas são acentuadas, enquanto o aumento de melanina dérmica se torna menos evidente.^{5,13} Tal classificação possui impacto prognóstico, pois a pigmentação epidérmica é, de certa forma, propícia à terapia tópica e a *peelings* químicos, enquanto o comprometimento dérmico apresenta dificuldade terapêutica.⁵ Por fim, não se deve olvidar sua classificação como transitório e persistente: quando o estímulo desencadeante é interrompido por um ano e o melasma desaparece, classifica-se como transitório, caso contrário, é do tipo persistente.¹⁴

Por ser doença recalcitrante, que influencia enormemente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos,¹⁵ inúmeros estudos são realizados na tentativa de buscar alternativas terapêuticas seguras e eficazes.¹⁶ Sua abordagem terapêutica inclui fotoproteção constante, associada a compostos tópicos que agem na inibição da tirosinase, remoção da melanina e destruição de grânulos de melanina, promovendo, assim, ação despigmentante.⁶

A hidroquinona, considerada tratamento tópico de primeira linha,¹⁶ tem sua capacidade clareadora descrita desde 1936, por Oettel.¹⁵ Sua principal ação é através da inibição da tirosinase, pois impede a conversão da Dopa em melanina, mas degradação de melanossomos e destruição de melanócitos, também são propostos.¹⁷

Pela grande possibilidade de efeitos colaterais, como dermatite de contato alérgica ou irritativa, hiperpigmentação pós-inflamatória, despigmentação permanente, ocronose, melanose conjuntival e despigmentação ungueal,¹⁵ alternativas como ácidos azelaico, kójico e glicólico, retinoides, arbutin,¹⁴ extratos de licorice, emblica e belides,¹⁸ niacinamida, mequinol, sepiwhite® e *peelings* químicos^{16,19,20} mostram-se eficazes e seguros no clareamento das lesões por provocar menos efeitos adversos.²¹ Estudos mostram que a terapia combinada é preferível pelo sinergismo das substâncias e pela redução de efeitos colaterais.¹⁴

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia e segurança de uma nova combinação cosmeceútica, à base de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl®, comparando-a à hidroquinona 2% e 4%, na abordagem do melasma facial.

MÉTODOS

Trata-se de estudo mono-cego, comparativo, monocêntrico, aprovado por Comitê Universitário de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, conduzido conforme os princípios da Declaração de Helsinki, as Boas Práticas Clínicas em Pesquisa e a Resolução Anvisa 196/96, no qual foram incluídas 120 voluntárias, portadoras de melasma facial epidérmico ou misto, com fototipos I a IV de Fitzpatrick e idade entre 18 e 50 anos.

Para serem aptas à inclusão no estudo, as voluntárias precisavam estar livres de doenças cutâneas, ser usuárias habituais de fotoprotetores (FPS $\geq$ 30), além de estar sem uso de produtos despigmentantes e/ou realização de procedimentos estéticos nos últimos 60 dias pré-inclusão.

Após terem lido, entendido, concordado e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram divididas em três grupos: Grupo A, que utilizou fina camada do produto à base de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® (Blancy, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro/RJ, Brasil), duas vezes ao dia; Grupo B, que utilizou fina camada de hidroquinona 2% (Clariderm®, Laboratórios Stiefel, Guarulhos/SP, Brasil) à noite; Grupo C, que usou fina camada de hidroquinona 4% (Solaquin®, Valeant Farmacêutica Ltda., São Paulo/SP, Brasil), à noite. Em todos os grupos, foi associada fotoproteção diária (Episol® Color FPS30, Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro/RJ, Brasil). Todos os grupos utilizaram os produtos durante 90 dias consecutivos.

As voluntárias foram avaliadas na visita inicial (D0) do ponto de vista clínico – classificação do melasma em epidérmico e misto, com auxílio da lâmpada de Wood, e sua quantificação através do cálculo do Masi (*Melasma Area Severity Index*) –, foram submetidas a registro fotográfico (Canon™ Power Shot G10, Japan) e o impacto que o melasma atribuía à qualidade de vida foi avaliado através do MELASQoL (*Melasma Quality of Life scale*). A cada 30 dias (D30, D60 e D90), as voluntárias retornavam em consulta, quando tais procedimentos eram repetidos.

Na última visita (D90), também foram avaliadas a eficácia (classificada em excelente, muito boa, boa, regular e nula), a tolerabilidade (excelente, corresponde à ausência de eventos adversos; boa, quando os eventos são facilmente tolerados; regular, quando os eventos adversos tolerados não levaram à interrupção do uso; ruim, quando o evento adverso levou à interrupção do tratamento) e atuação global do tratamento (avaliada através da seguinte métrica: zero, melasma claro; 1, quase claro, melhora de 90%; 2, melhora de 75%; 3, melhora de 50%; 4, melhora de 25%; 5, nenhuma melhora; e 6, piora do melasma).

RESULTADOS

O estudo encerrou com 102 (85%) voluntárias: o Grupo A, com 34 voluntárias (cinco se retiraram do estudo por motivos pessoais, e uma foi excluída devido a quadro de depressão, sem relação causal com o uso do produto); o Grupo B, com 33 voluntárias (seis se retiraram por motivos pessoais, e uma apresentou quadro de acne, com possível relação causal com o uso do produto); e o Grupo C, com 35 voluntárias (duas se retiraram por motivos pessoais, uma foi excluída devido a acentuadas sensações de desconforto por um mês, com possível relação causal com o uso do produto, e uma foi excluída por ter sido submetida a procedimento cirúrgico, sem relação causal com o uso do produto).

Questionadas sobre as possíveis etiologias de seu melasma, 58% das voluntárias responderam ser a gravidez uma das causas possíveis; os contraceptivos hormonais representaram

24% das causas; o sol, 89%; e condições genéticas, 42%. Vale ressaltar que as voluntárias podiam relacionar mais de uma alternativa ao melasma (Gráfico 1).

A métrica do Masi decaiu ao longo do estudo para os três grupos, ou seja, houve melhora clínica do melasma, sendo essa redução estatisticamente significativa para todos eles (comparando a evolução do Masi, para os três grupos, visita a visita, temos, em todas as comparações p-valor < 0,001): 1) Grupo A: o valor inicial da média do Masi foi 12,73 (D0), passou para 10,89 (D30) e 9,65 (D60), finalizando o estudo com 8,63 (D90). O Grupo B, por sua vez, teve no início do estudo a média do Masi igual a 14,04 (D0), evoluindo para 11,90 (D30) e 10,00 (D60), finalizando com a média de 8,72 (D90). O Grupo C iniciou com a média 11,73 (D0), decrescendo para 10,01 (D30) e 8,29 (D60), concluindo o estudo com 7,04 (D90) (Tabela 1 e Gráfico 2).

Ao se analisar o Grupo A *versus* Grupo B, quanto à melhora da escala Masi, após 30 dias de estudo o p-valor foi 0,632; após 60 dias, 0,642; e após 90 dias, 0,233. Da mesma forma, comparando os grupos A e C, encontramos, após 30 dias, p-valor = 0,620; após 60 dias, = 0,030; e após 90 dias, < 0,001. A comparação dos grupos B e C, por sua vez, demonstrou p-valor = 0,931, após 30 dias; = 0,017 após 60 dias; e < 0,001, após 90 dias (Tabela 1).

O questionário MELASQoL demonstra que as notas maiores correspondem ao maior grau de insatisfação pessoal com o melasma. No Grupo A, a nota média do MELASQoL no D0 foi 45,62, e no D90, 27,09 (p-valor < 0,001). Para o Grupo B, o valor no D0 foi 48,82, passando para 25,12 no D90 (p-valor < 0,001). Já o Grupo C, iniciou com 48,49 (D0) e finalizou (D90) com 28,14 (p-valor < 0,001) (Tabela 2 e Gráfico 3). Analisando o Grupo A *versus* Grupo B, o p-valor foi 0,306; Grupo A *versus* Grupo C, 0,679; e Grupo B *versus* Grupo C, 0,507.

Com relação à segurança de uso dos produtos, encontrou-se que no Grupo A, após 30 dias, 67% das voluntárias apresentaram nenhum evento adverso, 22% eritema, 6% descamação, 3% pinicação, e 3% ardor; após 60 dias, 70% não apresentaram qualquer evento adverso, 16% apresentaram eritema, e 14% des-

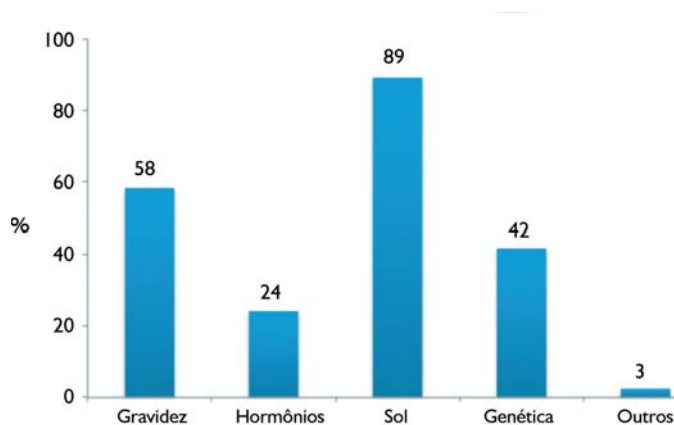
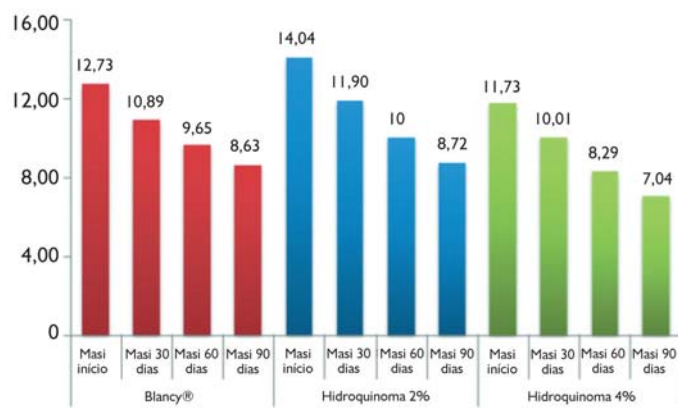


Gráfico 1: Possíveis etiologias na causa do melasma entre as voluntárias incluídas no estudo

Tabela 1: Estatísticas descritivas da escala Masi no início e após 30, 60 e 90 dias de uso dos produtos (grupos A, B e C)

	Grupo A					Grupo A				Grupo A		
	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi	Masi
	Início	30 dias	60 dias	90 dias	Início	30 dias	60 dias	90 dias	Início	30 dias	60 dias	90 dias
Média	12,73	10,89	9,65	8,63	14,04	11,90	10	8,72	11,73	10,01	8,29	7,04
Mediana	10,65	9,45	8,30	7,65	13,60	10,80	8,70	7,50	10,90	8,70	7,50	5,40
Desvio-padrão	7,51	6,07	5,84	5,34	8,71	7,47	5,99	5,96	6,44	6,17	5,08	4,37
Mínimo	3,30	2,40	1,20	0,80	0,80	0,80	0,90	0,90	2,40	2,40	2,10	1,60
Máximo	31,10	27,50	27,50	20,70	32,40	25,90	23,50	23,40	34,90	34,90	28,10	19,20

Gráfico 2: Melhora progressiva do Masi nos três grupos ($p < 0,001$)

camação; após 90 dias, 80% estavam assintomáticas, 14% apresentaram eritema, e 6% descamação. Com relação ao Grupo B, após 30 dias de uso do produto, 61% delas informavam nenhuma sensação, 27% apresentaram eritema, 9% descamação, e 3% edema; após 60 dias, a resposta nenhuma sensação foi para 71%, eritema para 16%, descamação para 8%, edema para 3% e prurido para 3%; após 90 dias de uso, 85% estavam assintomáticas, 9% apresentaram eritema, 3% descamação e 3% apresentaram prurido. No Grupo C, após 30 dias de uso do produto, nenhuma sensação foi a resposta de 61% das voluntárias, eritema de 17%, descamação de 12%, e prurido, edema, pinicação e ardor de 2% das voluntárias cada; após 60 dias de uso, 79% delas indicaram nenhuma sensação, 11% descamação, percentual que se repetiu com relação a eritema; após 90 dias de estudo, 84% delas estavam assintomáticas, 11% apresentavam eritema, 3% edema e 3% descamação. A análise estatística da resposta nenhuma sensação, em D90, mostrou que não houve diferença estatística entre os grupos (p -valor $> 0,05$) (Gráfico 4).

No quesito tolerabilidade, no D90, para o Grupo A, houve 16 avaliações excelentes (47%), 16 boas (47%), duas regulares (6%) e nenhuma ruim. No Grupo B, 19 avaliações excelentes (58%), 13 boas (39%), uma regular (3%) e nenhuma ruim. O Grupo C apresentou duas avaliações excelentes (6%), 12 boas (34%), 13 regulares (37%) e seis ruins (17%). Do ponto de vista estatístico, não houve diferenças significativas nos quesitos entre os grupos A e B ($p = 0,570$). Entre os grupos A e C e entre os grupos B e C, houve diferença estatística ($p < 0,001$), uma vez

que o Grupo C apresentou percentual de voluntárias com excelente/boa tolerabilidade ao produto menor do que os encontrados nos grupos A e B.

DISCUSSÃO

Melasma é melanodermia que acomete principalmente mulheres, com grande refratariedade,⁷ e sua terapêutica tem sido motivo de estudos.¹⁹ Essa dermatose pode afetar de forma negativa o equilíbrio emocional e o social dos pacientes, sendo essa condição avaliada por um questionário específico: o MELASQoL.⁷ É importante salientar que a qualidade de vida pode melhorar com o tratamento.¹⁵ Entre as opções terapêuticas encontram-se: despigmentantes tópicos, lasers, luz intensa pulsada, dermoabrasão e *peelings*.^{5,22} Apesar de ser o agente despigmentante mais utilizado, a hidroquinona gera muitos efeitos adversos.^{5,13,23} Tal fato estimula o desenvolvimento de novos produtos e novas combinações de agentes despigmentantes no manejo do melasma.

As diferenças fenotípicas raciais relacionadas com a pigmentação cutânea são devidas ao grau de atividade dos melanócitos, à qualidade dos melanossomos, à proporção e distribuição de feomelanina/eumelanina, e a fatores externos, como a radiação UV, que estimula diretamente a produção de melanina.⁷ A atividade dos melanócitos pode ser influenciada pelo tamanho dos melanossomos e pelo grau de atividade enzimática envolvido na síntese de melanina:⁵ melanossomos da pele clara são menores e agrupados, sendo degradados na camada malpighiana média, enquanto, na pele escura, eles são maiores e individualmente dispersos, sendo degradados lentamente (por isso, grânulos de melanina podem ser encontrados no estrato córneo).⁵ Regiões cronicamente fotoexpostas chegam a ter o dobro da densidade de melanócitos quando comparadas às áreas não-fotoexpostas.⁵

A tirosina, um aminoácido essencial, é o elemento inicial da síntese da melanina.⁷ A tirosinase, na presença de oxigênio, oxida a tirosina em Dopa e esta em dopaquinona.⁷ Na presença de cisteína (glutathione), o produto final será a feomelanina, pigmento alcalino amarelado, encontrado em quantidades relativamente altas em indivíduos de pele clara.⁷ Por outro lado, na ausência de cisteína, a dopaquinona é convertida em dopacromo, e o resultado é a formação da eumelanina, pigmento alcalino amarronzado, capaz de absorver e dispersar os raios UV, reduzindo os efeitos nocivos do sol.⁷ A melanina possui enorme

Tabela 2: Comparação dos escores do questionário MELASQoL antes e após 90 dias de uso dos produtos (grupos A, B e C)

	MELASQoL Início	MELASQoL 90 dias	MELASQoL Início	MELASQoL 90 dias	MELASQoL Início	MELASQoL 90 dias
Média	45,62	27,09	48,82	25,12	48,49	28,14
Mediana	49	22	52	18	53	24
Desvio-padrão	13,47	16,31	14,60	17,06	15,72	14,29
Mínimo	10	10	21	10	16	10
Máximo	69	63	70	62	70	59
p-valor	< 0,001		< 0,001		< 0,001	

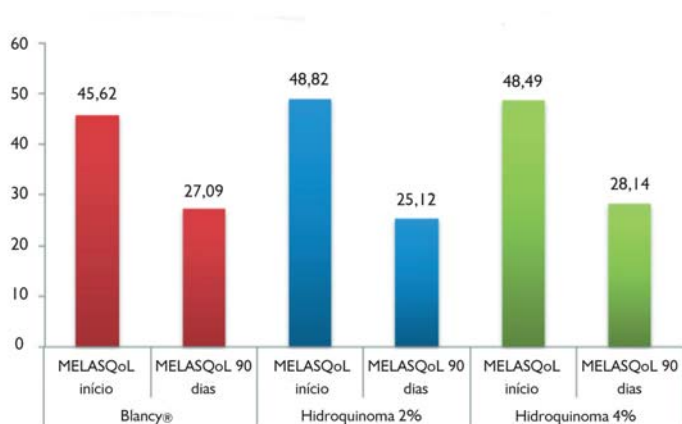


Gráfico 3: Ausência de diferenças estatísticas na melhoria do MELASQoL entre os grupos

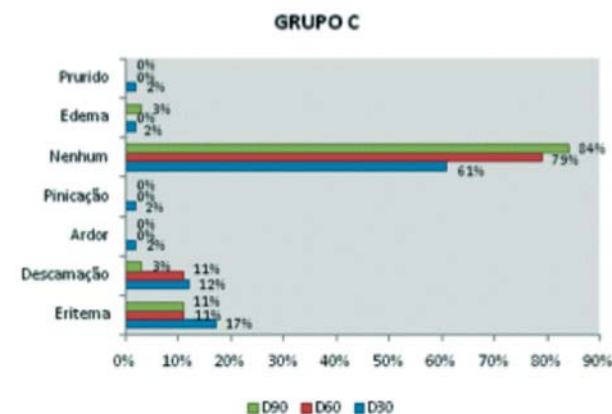
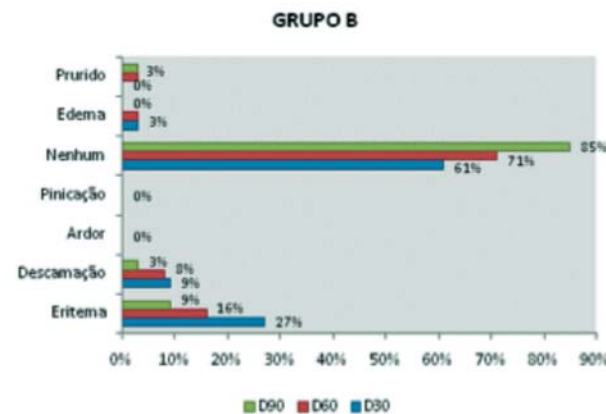
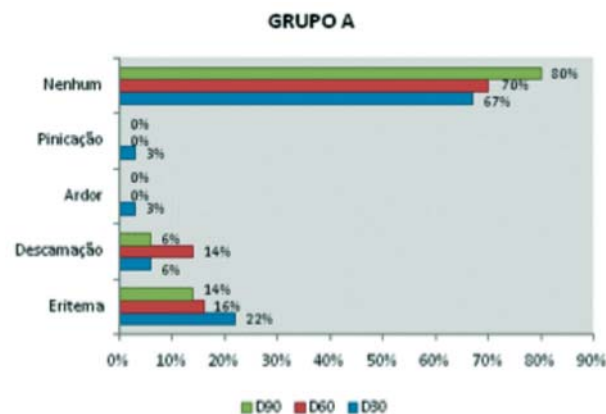


Gráfico 4: Avaliação de segurança dos produtos (grupos A, B e C)

afinidade pelo DNA, tendo a feomelanina o poder de gerar radicais livres em resposta à luz solar, contribuindo para o efeito tóxico dessa radiação,⁷ fato que explica o maior risco de dano epidérmico induzido pela luz UV em indivíduos de pele clara.⁷

A hidroquinona é derivado fenólico que compete com a tirosina como substrato da tirosinase e promove dano aos melanócitos e melanossomos.⁵ As concentrações utilizadas variam de 2% a 5%, sendo a eficácia e os efeitos colaterais proporcionais a elas.²⁴ Esses efeitos colaterais podem ser classificados em agudos (dermatite de contato alérgica ou irritativa, hiperpigmentação pós-inflamatória e hipopigmentação)¹⁵ ou crônicos (ocronose, despigmentação ungueal, melnose conjuntival e degeneração corneal).¹⁵ Indivíduos com fototipos V e VI são mais suscetíveis a tais eventos adversos.^{21,25} Deve-se lembrar que tal substância é contraindicada na gravidez;^{21,26} sendo essa fase da vida da mulher um importante agente causal do melasma, aumenta, assim, a importância de substâncias naturais no tratamento do quadro.¹⁶

Em estudo publicado por Salem et al., em 2009, três grupos de 15 portadores de melasma, fototipos IV-V, foram tratados com hidroquinona 4%, ou com *peeling* de ácido tricloroacético a 30% (TCA) ou com *laser frequency doubled Q-switched Nd:YAG*, durante seis meses. Os resultados mostraram a superioridade do tratamento com hidroquinona ($p < 0,0001$).²²

Como é notória a capacidade de geração de eventos adversos do uso da hidroquinona,¹⁵ tem-se estimulado o segmen-

to fármaco-cosmético na busca de substâncias despigmentantes alternativas, cujo poder de adversidade clínica seja minimizado.

Neste estudo, viu-se que a associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® mostra-se excelente alternativa na abordagem do melasma (Figuras 1 e 2). Do ponto de vista clínico, observou-se redução da gravidade de intensidade de cor e tamanho das lesões de melasma facial nas voluntárias, representada por redução de 32% (D90 *versus* D0) no índice Masi. Comparando-se essa associação à hidroquinona 2% e à hidroquinona 4%, vê-se que houve diferença estatística em relação ao Grupo C (hidroquinona 4%; p-valor < 0,001) e não houve diferença estatística em relação ao Grupo B (hidroquinona 2%; p-valor = 0,233). Esse achado posiciona a potência clínica dessa associação entre a da hidroquinona 2% e 4%.

Os benefícios clínicos da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® são devidos à atuação dessas substâncias sobre várias etapas fisiológicas da gênese da melanina. Têm atuação conforme estudos *in vitro* e *ex vivo* na inibição da atividade da enzima tirosinase (redução da biossíntese de melanina e precursores), inibição da expressão gênica e atividade de endotelina-1 (inibição da dendricidade de melanócitos), redução da expressão gênica e atividade de PAR-2 (inibição da transferência da melanina formada para os queratinócitos adjacentes) e promoção da proliferação celular (aceleração na eliminação da melanina já depositada na pele).²⁷

O ácido kójico [5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-pirona] é considerado substância antimicrobiana produzida por fungos e bactérias, entre elas espécies de *Acetobacter*, *Aspergillus* e *Penicillium*, com ação quelante sobre os íons cobre, com consequente inativação da tirosinase e inibição da melanogênese.²⁸ Tem sido utilizado com sucesso entre os despigmentantes na terapêutica das hiperpigmentações cutâneas.¹

Alfa-arbutin é agente despigmentante conhecido como 4-hidroxifenil α -D-glicopiranosídeo.^{10,11} Sendo glucosídeo da hidroquinona, atua na melanogênese.¹⁰ O mecanismo primário de ação do alfa-arbutin se dá pela inibição da tirosinase.¹¹ O -arbutin inibe a tirosinase mais fortemente que o arbutin.^{11,23} A ligação alfa-glucosídica nos glucosídeos da hidroquinona sugere importante função na inibição da tirosinase.¹¹ Testes de segurança já foram realizados, demonstrando a segurança desse ativo no uso cosmético.¹⁰

Polnikorn tratou 35 casos de melasma dérmico ou misto, persistentes por mais de seis meses e refratários ao tratamento com hidroquinona ou fórmula de Kligman, através de aplicações de laser Q-switchedNd:YAG, com intervalo semanal, e, posteriormente, solução de alfa-arbutin 7%, duas vezes ao dia, associado a protetor solar. Os resultados posicionaram o alfa-arbutin como alternativa eficaz e segura à hidroquinona na abordagem do melasma, podendo, ser, aliás, usada no intuito de minimizar possíveis hiperpigmentações pós-procedimentos luminosos e/ou reduzir o risco de melasma pós-laser.²³



Figura 1: Foto de voluntária em D0 e D90.



Figura 2: Voluntária em D0 e D90

O Sepiwhite® é composto que contém fenilalanina (N-undecila-10-enoil-l-fenilalanina),¹⁹ aminoácido inibidor ou ativante do MHS, uma vez que afeta a interação dos ligantes ao alfa-receptor.¹⁹ O Sepiwhite® atua como antagonista do receptor alfa do MHS, reduzindo a produção de melanina em testes *in vitro*.¹⁹ Estudo realizado em 2009, por Bissett et al. apontou que o uso da associação de niacinamida 5% e N-undecilenoil-fenilalanina 1% foi mais eficaz do que o uso isolado de niacinamida 5% na redução da hiperpigmentação após oito semanas de tratamento, não só para melasma, mas, também, para lentigo solar, efélides e lentigo senil.¹⁹ Em outro estudo randomizado, duplo-cego, finalizado com 30 voluntários (28 mulheres e dois homens, com idade entre 47 e 75 anos), o uso do undecilenoil-fenilalanina 2% mostrou-se eficaz e seguro na terapêutica de lentigos solares, com melhora moderada em 63,3% dos casos e melhora importante em 36,6%.²⁹

Achromaxyl® é ativo composto por proteínas fermentadas e hidrolisadas da planta da família *Brassicaceae*. Esse ativo diminui a quantidade de melanina por inibição da atividade da tirosinase levando, portanto, ao clareamento cutâneo.³⁰

De acordo com a crescente exigência do consumidor, a tendência do mercado é desenvolver produtos com o maior número de compostos naturais, especialmente os de origem vegetal, incorporando-os na prática médica, principalmente se tal matéria-prima foi aprovada cientificamente por estudos clínicos.³¹

Como já mencionado, o melasma afeta de forma negativa a qualidade de vida dos acometidos, uma vez que gera insatisfação pessoal com a aparência e privação do convívio social.^{7,32} O MELASQoL auxilia a captar o grau de insatisfação desses pacientes, bem como a mensurar a evolução desse impacto mediante os tratamentos médico instituídos.⁷ As condições mais influenciadas pelo melasma estão incluídas nesse questionário: vida social, recreação/lazer e bem-estar emocional.⁷ Esse instrumento clínico avalia dez quesitos, a saber: aparência da pele, frustração, constrangimento, depressão pela condição da pele, os efeitos dessa condição no relacionamento com outras pessoas, desejo de estar com outras pessoas, dificuldade na demonstração de afeto, não se sentir atraente, sentir-se menos importante, e alteração do senso de liberdade.³²

Neste estudo, viu-se que, através do MELASQoL, houve recuperação da qualidade de vida das voluntárias que fizeram uso da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® 40%, o qual não apresentou diferenças estatísticas com as duas concentrações de hidroquinona; na comparação entre os grupos A e B, o p-valor foi 0,306 e, entre os grupos A e C, o p-valor foi 0,679. Percebe-se, portanto, que tal associação é tão eficiente quanto a hidroquinona no que se refere à recuperação da qualidade de vida dos portadores de melasma. Estudos com outros compostos cosmeceúticos, como já apresentados por Costa et al., apontam que essa categoria de produtos é tão

importante na eficácia clínica da abordagem do melasma¹⁸ quanto, principalmente, na melhoria da qualidade de vida³³ dos pacientes que a apresentam, posicionando-os como compostos tão eficazes quanto a hidroquinona na abordagem clínica e melhoria da qualidade de vida.

Também já se viu que o uso da hidroquinona apresenta riscos importantes de desencadear eventos adversos.¹⁵ Em nosso estudo, não verificamos eventos adversos definitivos em qualquer um dos grupos, mas apenas os clássicos, observados por substâncias da classe dos despigmentantes (prurido, eritema, edema, ardor, pinicação e descamação), sendo o eritema o de maior prevalência. Esses sintomas ocorreram inicialmente e diminuíram no final do estudo, demonstrando que, no final do estudo (D90), a observação de nenhum evento adverso foi estatisticamente igual nos três grupos (A *versus* B: p-valor = 0,523; A *versus* C: p-valor = 0,463; B *versus* C: p-valor = 0,929).

CONCLUSÃO

Estudos com novos agentes despigmentantes como alternativa à hidroquinona no tratamento do melasma têm sido frequentemente realizados. Essa melanoderma gera, além da aparência inestética, impacto psicossocial negativo. A hidroquinona, apesar de ser o agente despigmentante mais utilizado, possui muitos efeitos indesejados. Isso perpetua a busca de novos produtos eficazes e com menos reações. Certificar-se da segurança, eficácia e tolerabilidade do produto é fundamental para obter bons resultados. Neste estudo, verificou-se que o uso da associação de ácido kójico, arbutin, sepiwhite® e achromaxyl® é eficaz e seguro na abordagem do melasma, apresentando-se como mais uma alternativa no arsenal terapêutico dessa dermatose inestética com resposta clínica percentual superior à da hidroquinona 2% e inferior à da hidroquinona 4% na abordagem do melasma. ●

REFERÊNCIAS

1. Sato MEO, Gomara F, Pontarolo R, Andreazza IF, Zaroni M. Permeação cutânea in vitro do ácido kójico. *Rev Bras Cienc Farm*. 2007;43(2):195-203.
2. Valente SM. Visual disfigurement and depression. *Plast Surg Nurs*. 2009;29(1):10-6.
3. Damasceno VO, Lima JRP, Vianna JM, Vianna VRA, Novaes JS. Tipo físico ideal e satisfação com a imagem corporal de praticantes de caminhada. *Rev Bras Med Esporte*. 2005;11(3): 181-6.
4. Stratigos AJ, Katsambas A.D. Optimal Management of Recalcitrant Disorders of Hyperpigmentation in Dark-Skinned Patients. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5(3):161-8.
5. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini PR. *Dermatologia*. 2ª Edição. São Paulo: Elsevier; 2011.
6. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 [Epub ahead of print].
7. Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(6): 623-35.
8. Cestari TF, Hassun K, Sittart A, Viegas ML. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(1):36-9.
9. Oliveira IO, Junior HLA. Conhecimentos atuais sobre a biologia dos melanócitos no folículo piloso humano. *An bras Dermatol*. 2003. 78(3):331-343.
10. To-oK, Nomura K, Sugimoto K, Nishimura T, Kuriki T, Itoh M. Experimental study on cross-reactivity of α -arbutin toward p-phenylenediamine and hydroquinone in guinea pigs. *J Dermatol*. 2010;37(5):455-62.
11. Sugimoto K, Nomura K, Nishimura T, Kiso T, Sugimoto K, Kuriki T. Syntheses of α -arbutin- α -Glycosides and their inhibitory effects on human tyrosinase. *J Biosci Bioeng*. 2005;99(3):272-6.
12. Perez M, Luke J, Rossi A. Melasma in Latin Americans. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10(5):517-23.
13. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3ª edição. São Paulo: Artes Medicas, 2007.
14. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol*. 2009;54(4):303-9
15. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7): 781-7.
16. Leyden JJ, Shergill B, Micali G, Downie J, Wallo W. Natural options for the management of hyperpigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011.25(10): 1140-5.
17. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of Melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5 Suppl 2):S272-81.
18. Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An. Bras. Dermatol*. 2010;85(5):613-20.
19. Bissett DL, Robinson LR, Raleigh PS, Miyamoto K, Hakozaiki T, Li J, et al. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation by topical N-acetyl glucosamine. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(1):20-6.
20. Draelos ZD. Skinlightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther*. 2007; 20(5):308-13.
21. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skinwhitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol*. 2003;42(2):153-6.
22. Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras M, Amer A. Melasma: Treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther*. 2009;11(3):146-50.
23. Polnikorn N. Treatment of refractory melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser and alpha arbutin: A prospective study. *J Cosmet Laser Ther*. 2010;12(3):126-31.
24. Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia estética*. São Paulo: Atheneu; 2004.
25. Rossi AM, Perez MI. Treatment of hyperpigmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011; 19(2): 313-24.
26. Azulay LA, Alves GF, Costa A. *Dermatologia e gravidez*. 1ª ed. São Paulo: Elsevier; 2009.
27. Data on file – Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro/RJ, Brasil.
28. Calaça GN, Stets S, Nagata N. Determinação simultânea de ácido kójico e hidroquinona por espectrofotometria visível e calibração multivariada. *Quím. Nova*. 2011;34(4): 630-5.
29. Katoulis AC, Alevizou A, Bozi E, Makris M, Zafeiraki A, Mantas N, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a preparation containing undecylenoyl phenylalanine 2% in the treatment of solar lentigines. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(5):473-6.
30. Theherbarie.com [pagina da Internet]. Disponível em http://www.theherbarie.com/files/resource-center/tds/Achromaxyl_IS_TDS.pdf [Acessado em 30 de novembro de 2011].
31. Ferrari M, Oliveira MSC, Nakano AK, Rocha-Filho PA. Determinação do fator de proteção solar (FPS) in vitro e in vivo de emulsões com óleo de andiroba (*Carapaguianensis*) *Rev Bras Farmacogn*. 2007; 17(4):626-30.
32. Cestari TF, Balkrishann R, Weber MB, Prati C, Menegon DB, Mazzotti NG, Troian C. Translation and cultural adaptation to Portuguese of a quality of life questionnaire for patients with melasma. *Med Cut Iber Lat Am*. 2006;34(6):270-4.
33. Costa A, Pereira MO, Moisés TA, Cordero T, Silva ARD, Amazonas FTP, Bentivoglio F, Pereira ESP. Avaliação da melhoria na qualidade de vida de portadoras de melasma após uso de combinação botânica à base de *Bellis perennis*, *Glycyrrhiza glabra* e *Phyllanthus emblica* comparado ao da hidroquinona, medido pelo MELASQoL. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(3):207-12.

Avaliação histológica comparativa da eficácia de ácido tricloroacético e subcisão, isolados e combinados, no tratamento de estrias abdominais

Comparative histological evaluation of the effectiveness of trichloroacetic acid and subcision (isolated or combined) in the treatment of abdominal striae

RESUMO

Introdução: estrias são consideradas cicatrizes, não sendo conhecidos tratamentos resolutivos para essa condição.

Objetivo: comparar a resposta de três modalidades terapêuticas: subcisão, subcisão + ATA 20% e ATA 20% no tratamento de estrias.

Métodos: 11 pacientes portadoras de estrias em abdômen inferior, dividido em quadrantes: uma estria de cada quadrante foi submetida a: subcisão, subcisão + ATA 20% e ATA 20%, respectivamente. O quarto quadrante foi utilizado como controle. Cada estria selecionada foi biopsiada antes e após 12 semanas. Para avaliar a eficácia, utilizou-se o teste de Wilcoxon. Para avaliar comparativamente as diferenças entre os tratamentos foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis.

Resultados: Em todos os tratamentos realizados houve redução da média pré e pós-tratamento; no entanto, o tratamento com ATA 20% mostrou-se estatisticamente significativo no parâmetro epidérmico e na coloração de fibras colágenas. A subcisão associada ao ATA 20% teve resultado estatisticamente significativo no parâmetro derme superficial enquanto a subcisão isolada mostrou-se significativa apenas na derme superficial. Realizou-se uma sessão de tratamento, sendo necessários estudos subsequentes para avaliação clínico-histológica após número maior de sessões.

Conclusões: Os tratamentos propostos são seguros e de baixo custo operacional, sendo ótima opção para estrias abdominais.

Palavras-chave: estrias de distensão; dermatologia; procedimentos cirúrgicos ambulatoriais; procedimentos cirúrgicos menores; abrasão química.

ABSTRACT

Introduction: Abdominal striae (i.e. stretch marks) are considered scars, for which there are no known treatments.

Objective: To compare the effectiveness of three treatments: subcision, 20% trichloroacetic acid, and subcision + 20% trichloroacetic acid in the treatment of stretch marks.

Methods: The lower abdomens of 11 patients with stretch marks were divided into four quadrants. Each patient had one stria selected for a single treatment session; the three treatments (subcision, 20% trichloroacetic acid, and subcision + 20% trichloroacetic acid) were administered in 3 quadrants, and the 4th quadrant served as a control. Each selected stria was biopsied before and after 12 weeks. The Wilcoxon test was used to evaluate the efficacy of the treatment. The Kruskal-Wallis test was used to evaluate the differences between the treatments.

Results: In all treatments there was a reduction in the mean value after treatment, however the 20% trichloroacetic acid treatment was statistically significant for the epidermal parameter and the collagen fiber staining. The subcision associated with 20% trichloroacetic acid presented a statistically significant result in the superficial dermis parameter, while the isolated subcision was significant in the superficial dermis parameter only.

Conclusions: These treatments are safe and present low operating costs, which make them a great alternative for treating abdominal striae. Future studies should conduct a clinical-histological evaluation after a greater number of sessions.

Keywords: striae distensae; dermatology; ambulatory surgical procedures; surgical procedures, minor; chemexfoliation.

Artigo Original

Autores:

Maurício Shigueru Sato¹

Aline Fukuda²

Larissa Luvison Gomes da Silva³

Fabiane Mulinari Brenner⁴

Rebecca Tung⁵

¹ Médico responsável pela cirurgia de Mohs do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Dermatologista – Curitiba (PR), Brasil.

³ Médica patologista – Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Professora da disciplina de dermatologia no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

⁵ Chefe da divisão de dermatologia da Loyola University – Chicago, EUA.

Correspondência para:

Correspondência para:

Dr. Mauricio Shigueru Sato

Rua Prudente de Moraes 1241

80430-220 - Curitiba - PR

E-mail: mash_mauricio@hotmail.com

Data de recebimento: 09/09/2011

Data de aprovação: 19/02/2012

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

As estrias são consideradas cicatrizes pela maioria dos dermatologistas. Isso se deve a seu aspecto atrófico demonstrado clínica e histologicamente. Não existe, até o momento, nenhum tratamento curativo ou considerado padrão ouro para essa condição.

As estrias se apresentam como lesões lineares ou fusiformes de comprimento e largura variáveis. Localizam-se, mais frequentemente, nas mamas, abdômen, nádegas e coxa, dependendo da circunstância em que se desenvolveram. As estrias gravídicas apresentam predomínio em abdômen e mamas, enquanto aquelas localizadas em braços e axilas são associadas às variações do peso corporal.¹⁻⁴

Tem sido relatada na literatura prevalência entre 40% e 70% em meio a adolescentes e de 90% após gestação, mas a incidência das estrias, a idade de início e o predomínio em determinado sexo dependem da população estudada. Por exemplo, estrias distensíveis em adolescentes foram previamente relatadas como mais comuns no sexo feminino (72%), porém um estudo entre adolescentes coreanos demonstrou predomínio no sexo masculino.²

A cor das estrias depende da combinação do componente microvascular e do tamanho e atividade dos melanócitos.^{5,6} Em indivíduos brancos iniciam-se como lesões avermelhadas de superfície lisa e tensa (estria rubra) e com o tempo perdem a pigmentação tornando-se atróficas e brancas.^{1,6}

Utiliza-se classificação que divide as estrias de acordo com a coloração: brancas (albas), eritematosas (rubras), azuladas (cerúleas) e enegrecidas (nigras).⁵⁻⁷

Geralmente são lesões assintomáticas; eventualmente podem causar queimação e prurido, mas a principal preocupação é estética.¹

Na histopatologia, apresentam-se como dano cicatricial no colágeno dérmico, tecido elástico e matriz extracelular. Inicialmente ocorrem degranulação dos mastócitos, elastofagocitose ativadas pelos macrófagos. Tardamente ocorrem achatamento da epiderme e atenuação dos cones epidérmicos, formação de bandas colágenas finas e agrupadas na derme papilar, podendo estender-se a planos mais profundos em plano horizontal à epiderme. Colorações especiais para fibras elásticas demonstram que se apresentam finas, em quantidade reduzida e orientadas paralelamente à epiderme na derme papilar e ausentes em algumas áreas. Verifica-se, ainda, redução das fibrilinas verticais e das fibrilinas na derme reticular, que se tornam mais paralelas à junção dermoepidérmica. Isso pode ocorrer porque pacientes que desenvolvem estrias apresentam predisposição à deficiência estrutural ou funcional das fibrilinas. Com a cronicidade verificam-se espessamento progressivo e aumento das glicosaminoglicanas.⁸

A etiologia das estrias distensíveis permanece desconhecida, mas são citados fatores endocrinológicos e genéticos e o estiramento da pele como precipitantes.^{1,3,4}

Podem ocorrer em condições fisiológicas ou associadas a condições diversas como: gestação, estirão do crescimento do

adolescente, obesidade, uso de corticosteroides, síndrome de Cushing, síndrome de Marfan e diabetes mellitus.⁸

Em relação à estria gravídica uma publicação demonstrou que os principais fatores de risco associados parecem ser idade materna, IMC, ganho de peso e peso do neonato, sendo a idade materna precoce o principal fator de risco para o surgimento de estrias gravídicas. Foi avaliada a prevalência de estrias em grávidas dos sistemas público e privado demonstrando-se que as pacientes da rede pública são mais jovens, e, como a faixa etária está associada com a rede de saúde e com o surgimento de estrias, concluiu-se que as mulheres da rede pública desenvolveram mais estrias na gestação por pertencer a faixa etária mais jovem.⁹

Em 1974, Liu descreveu o possível papel da relaxina, associada a corticosteroides e estrógeno, na gênese das estrias. Essa associação aumentaria a proporção de mucopolissacarídes, cuja retenção atuaria na tensão entre as fibras colágenas, levando a sua clivagem. Mais recentemente, estudo realizado com 32 gestantes observou que a ocorrência de estrias nessa condição parece estar relacionada a níveis séricos menores de relaxina, fato capaz de interferir na redução da elasticidade do tecido conectivo e consequentemente em sua ruptura. Relaxina é denominação genérica de um grupo de hormônios produzidos durante a gestação, relacionados ao amolecimento da sínfise púbica e à inibição das contrações uterinas, além de interferir na síntese de colágeno. Um estudo com ratos demonstrou que a presença da relaxina modula o catabolismo do colágeno durante a gestação. Outros hormônios importantes na gestação também parecem ter algum papel na gênese das estrias, como os glicocorticoides. Estudo recente demonstrou aumento significativo da expressão de receptores para glicocorticoides, estrógenos e andrógenos em áreas de pele com estrias, em comparação à pele normal, em indivíduos normais fora da gestação.¹⁰

Sendo limitadas as opções de tratamento para estrias, a terapia com laser e outras tecnologias ganhou popularidade, tornando-se opção terapêutica.

O Pulsed Dye Laser (PDL) 585nm foi o mais estudado, tendo demonstrado diferença clínica e histológica após o tratamento.^{11,12} Outros tratamentos associando PDL 585nm com radiofrequência,¹³ Excimer laser 308nm^{14,15} e luz intensa pulsada (LIP)¹⁶ têm sido descritos.

O primeiro trabalho publicado com uso de PDL 585nm para o tratamento de estrias foi realizado em 1996 por McDaniel DH et al. Foram incluídas 39 pacientes do sexo feminino, sendo 38 com estrias albas e uma com estrias rubras. As pacientes receberam apenas uma aplicação do PDL 585nm. Foram utilizados quatro protocolos com fluências diferentes. Estria não tratada foi utilizada como controle. Foram realizados controles após quatro e oito semanas com análise subjetiva pelo pesquisador, análise objetiva por métodos fotográfico e profilométrico, além de análise histológica em dois pacientes. A melhora clínica e histológica, observada em todos os grupos, foi mais acentuada no que utilizou energia alta e spot grande.¹¹

Posteriormente, em 2003, Jimenez GP et al. publicaram outro trabalho com PDL 585nm, em que foram incluídas 20 pacientes, de fototipos de II a VI, portadoras de estrias rubras (9) e albas (11); foram realizados dois tratamentos com intervalo de seis semanas. Conseguiu-se demonstrar moderado benefício na redução do eritema da estria rubra; não houve melhora na aparência clínica da estria alba, mas houve aumento do colágeno.¹²

Suh DH et al., em 2007, avaliaram a associação do PDL 585nm com a radiofrequência no tratamento de estrias em pacientes de fototipos altos. Foram incluídos 39 pacientes, que receberam tratamento com radiofrequência (Thermage®, pais, cidade) e PDL 585nm na primeira sessão e apenas PDL 585nm em duas sessões adicionais nas semanas quatro e oito. 89,2% dos pacientes classificaram como boa a muito boa a aparência geral após o tratamento, e 59,4 % como boa a muito boa a melhora da elasticidade. Nove pacientes do grupo foram biopsiados; todos apresentaram aumento das fibras colágenas, e seis, aumento das fibras elásticas.¹³

O Excimer Laser 308nm também foi empregado. O estudo publicado em 2003 por Golberg DJ envolveu 75 pacientes com estrias albas. Foram utilizadas fluências iniciais entre 150–250J/cm² e finais entre 200–900J/cm². Os tratamentos foram continuados até 15 sessões ou suspensos quando houve melhora de 75% ou mais. Encontrou-se 76% ou mais de melhora na pigmentação das estrias após média de 8,4 tratamentos. Melhora da aparência foi observada em 80% dos indivíduos.¹⁴

No ano seguinte, Macrene R et al. avaliaram o mesmo laser para correção de cicatrizes e estrias hipopigmentadas. Foram incluídos 22 pacientes com cicatrizes e nove com estrias albas. Foram realizados dez tratamentos com frequência de duas vezes por semana. Os resultados demonstraram que esse laser é seguro e efetivo com repigmentação de 60% a 70% das lesões tratadas pela escala visual e de 100% pela espectrometria após nove sessões. No entanto, esses resultados não foram sustentados, retornando à aparência inicial ao longo de seis meses de seguimento. É necessária, portanto, a manutenção a cada um a quatro meses (fototipo I), a cada um a dois meses (fototipo II), e a cada dois a quatro meses (fototipo >III).¹⁵

Foi também empregada a LIP para tratamento de estrias. Pérez publicou em 2002 estudo envolvendo 15 mulheres, fototipo III e IV com estrias albas abdominais. Foram realizadas cinco sessões de LIP com intervalo de 15 dias. Utilizaram-se filtro de 645nm e fluência inicial de 30J/cm², aumentada em 10 a 20% em cada sessão. A melhora clínica foi avaliada pelo paciente, enfermeira e pesquisador, e a histológica por dois dermatologistas. Todos os pacientes apresentaram melhora clínica (moderada 40%, boa 20% e muito boa 40%) e microscópica (aumento da espessura da epiderme, derme, diminuição do dano do colágeno, sem alteração nas fibras elásticas) com significância estatística. A LIP parece alternativa promissora para o tratamento de estrias. Apresentou ausência de efeitos adversos graves e período rápido de recuperação.¹⁶

Mais recentemente, o laser Nd:YAG de 1064nm foi utilizado no tratamento das estrias, em estudo realizado no Brasil em 2008 por Goldman A et al., envolvendo 20 pacientes, com

estrias rubras. Foi utilizado o Nd:YAG 1064nm, com *spot* 2,5mm e fluências entre 80–100J/cm², evitando-se sobreposição. A média de sessões foi de 3,45 por paciente com intervalo entre três a seis semanas. A análise foi realizada pela comparação fotográfica antes e após o tratamento. A resposta foi considerada excelente pela avaliação do médico em 40% dos casos e pela avaliação dos pacientes em 55% dos casos. A resposta favorável faz desse laser boa alternativa para o tratamento de estrias rubras.¹⁷

Alguns trabalhos não demonstraram benefício com o uso do laser Diodo de 1450nm.¹⁸

Os efeitos adversos desses tratamentos geralmente se resumem à hiperpigmentação pós-inflamatória ou púrpura transitória.

Há na literatura relatos de melhora de estrias rubras com tretinoína tópica 0,1%.¹⁹

A subcisão foi inicialmente descrita por Orentreich para o tratamento de cicatrizes e rugas em 1995. Considerando-se a estria cutânea cicatriz, a subcisão poderia ser uma escolha para seu tratamento. Existem poucos relatos com essa técnica, a maioria com resultados inconclusivos.^{20,21} Estudo pioneiro envolve 14 pacientes sendo que apenas sete completaram o seguimento de três meses. Foram avaliadas: subcisão, subcisão mais tretinoína 0,1%, e tretinoína 0,1% diariamente. Cada paciente teve três estrias albas tratadas. A análise foi feita pela avaliação fotográfica cega por dois pesquisadores, e a melhora foi observada com os três tratamentos, sem diferença estatística entre eles (subcisão: 35% de melhora, subcisão + tretinoína 38% e tretinoína 41%). Três pacientes apresentaram necrose na estria tratada com subcisão. Levando em consideração o pequeno grupo, a avaliação subjetiva e o alto índice de complicação, a subcisão não está indicada por esse estudo como opção para tratamento de estrias cutâneas, sendo necessários estudos maiores para corroborar ou descartar os achados encontrados nesse estudo pioneiro.²¹

O estudo de Ash et al. demonstrou melhora com uso do ácido glicólico 20% em combinação com tretinoína 0,05% ou com L-ácido ascórbico 10%. Dez pacientes com estrias albas aplicaram ácido glicólico e tretinoína em metade da estria e na outra metade ácido glicólico e ácido L-ascórbico, diariamente durante 12 semanas. A avaliação foi realizada após quatro e 12 semanas, de forma cega, com análise por escala visual, profilométrica e histopatológica. O estudo revelou que ambos os regimes melhoraram a aparência das estrias. Pela avaliação do paciente houve melhora de aproximadamente 50% com ambos, sem diferença estatística. Quatro cirurgiões avaliaram a melhora através de fotos, não ocorrendo diferença estatística. O método profilométrico mostrou tendência à normalização assemelhando-se à pele normal. O histograma da histopatologia digitalizada avaliou a porcentagem de elastina; o tratamento associado à tretinoína demonstrou aumento da elastina em média de 107% em comparação com área não tratada, e o ácido L-ascórbico não demonstrou melhora no conteúdo de elastina na derme papilar, mas ambos demonstraram alteração na espessura de epiderme e derme. 70% dos pacientes referiram irritação leve com ambos os tratamentos; um paciente apresentou dermatite, necessitando suspensão durante uma semana.²²

O ATA (ácido tricloroacético) na concentração de 35% a 50% tem sido tentado com resultados irregulares e complicações quando utilizado em áreas extensas. O ATA poderia estimular a reação fibroblástica.

Uma publicação demonstrou o uso de dermabrasão manual seguida de ATA 15% em creme patenteado oclusivo (ácidos graxos, vitamina C, E e H, precursores da tretinoína, algas e oligoelementos – selênio, silício e metionina) durante período de seis a 24 horas. Foram envolvidas 69 pacientes, vários fototipos e após média de 4,2 tratamentos (de um a oito) houve melhora de 70% na aparências das estrias segundo avaliação do médico e do paciente.²³

O objetivo deste estudo é avaliar histologicamente as alterações produzidas na pele com estrias após tratamentos com ATA 20% isolado, subcisão isolada ou subcisão combinada ao ATA 20%. São procedimentos de baixo custo, úteis no tratamento das estrias. O estudo avalia também se esses tratamentos apresentam diferenças entre si e se existe correlação entre as melhoras clínica e histopatológica.

Um estudo prévio, cujo objetivo era avaliar apenas a resposta clínica aos mesmos procedimentos, foi realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores, mostrando melhora na largura e no comprimento das estrias.²⁴

MÉTODOS

Estudo comparativo, experimental, prospectivo e longitudinal.

Os pacientes incluídos (11 pacientes do Hospital de Clínicas – Curitiba (PR), Brasil) foram previamente avaliados nos ambulatórios gerais de dermatologia.

Os critérios de inclusão foram: pacientes do sexo feminino com estrias localizadas no abdômen inferior, 18 anos ou mais, sem história de tratamento prévio. Os critérios de exclusão foram história de cicatriz hipertrófica ou quelóide, uso de medicação tópica ou sistêmica no último ano, gravidez, baixa capacidade de compreensão. Todas assinaram termo de consentimento, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

O abdômen inferior foi dividido em quadrantes, sendo considerada a cicatriz umbilical como limite superior. As dimensões de cada quadrante foram de 10cm de comprimento por 5cm de largura.

Uma estria de cada quadrante foi selecionada para ser submetida a um dos quatro procedimentos:

(1) subcisão isolada – a área foi limpa com álcool 70%, a periferia da estria marcada com tinta, anestesiada com lidocaína 2% com epinefrina; depois foi inserida agulha BD Nokor 18 G até derme profunda e realizados movimentos de avanço e recuo até dissecação do plano sem resistência;

(2) subcisão + ácido tricloroacético 20% – a área foi limpa com álcool 70%, a periferia da estria foi marcada com tinta, anestesiada com lidocaína 2% com epinefrina, foi realizada subcisão conforme técnica descrita acima, após o ATA 25% foi aplicado sobre a estria com cotonete em duas passagens;

(3) ácido tricloroacético 20% isolado – a área foi limpa

com álcool 70%, a periferia da estria marcada com tinta, após o ATA 20% foi aplicado sobre a estria com cotonete em duas passagens;

(4) controle – não recebeu tratamento.

Cada estria selecionada para os tratamentos foi biopsiada antes e 12 semanas depois da única sessão de tratamento. No quadrante controle (sem tratamento) foi realizada biópsia de pele normal para comparação.

A avaliação das lâminas foi feita por um dermatologista sênior, um dermatologista especializando em cirurgia dermatológica, um residente em dermatologia. As avaliações das lâminas ocorreram de forma cega, sem conhecimento das que eram pré e pós-tratamento e simultaneamente por todos os avaliadores.

Quanto à metodologia estatística, inicialmente procurou-se estabelecer uma escala quantitativa para mensurar as observações dos avaliadores. Feita essa recodificação, trabalhou-se com a média das avaliações para cada paciente e, assim, obteve-se índice confiável.

Em seguida, realizou-se a análise descritiva desses índices a partir do cálculo de médias, medianas, mínimos, máximos e desvios-padrões.

Posto que os dados não possuem distribuição normal, aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para verificar a existência de efeito significativo para cada tratamento.

Para comparação dos tratamentos, utilizou-se o índice do efeito (pós-pré) e aplicou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível de significância empregado foi de 5%.

RESULTADOS

Foram incluídas 11 pacientes, fototipo II-IV de Fitzpatrick, idade entre 20 e 48 anos (média 30,6 anos), com estrias grávidas em abdômen inferior sem tratamento prévio; dez pacientes apresentavam estrias albas, e uma, estrias nigras; uma estria foi classificada como intensidade acentuada, sete estrias com intensidade moderada e três estrias com intensidade discreta; a duração das estrias variaram de oito a 480 meses (média 153,1 meses). Uma paciente não concluiu o estudo por perda de seguimento, e outra, durante o estudo, foi submetida a cirurgia laparoscópica por cisto de ovário; no entanto, concluiu o estudo.

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Os resultados com a coloração HE mostraram que na epiderme existe redução da média do momento pré para o momento pós-tratamento em todos os tratamentos; no entanto, apenas o tratamento com ATA 20% isolado mostrou efeito significativo (Tabela 1). Na avaliação da derme superficial, novamente, existe redução da média do momento pré para o momento pós em todos os tratamentos; no entanto, apenas o tratamento com subcisão isolada mostrou efeito significativo (Tabela 2). Quanto à avaliação comparativa da derme reticular houve redução da média do momento pré para o momento pós-tratamento em todos os tratamentos; no entanto, nenhum tratamento mostrou-se com efeito significativo (Tabela 3). Logo, no parâmetro epidérmico o tratamento com ATA 20% isolado

Tabela 1: Teste de Wilcoxon - efeito significativo apenas para o tratamento com ATA 20% (p=0,0346)

Tratamento	n	T	p-level
Subcisão	9	6	0,17631
Subcisão + ATA20%	10	7	0,46308
ATA 20%	9	1,5	0,03462

Avaliação dos efeitos pré e pós tratamento na epiderme

Tabela 2: Teste de Wilcoxon - Efeito significativo nos tratamentos com subcisão (p=0,011) e subcisão + ATA 20% (p=0,007)

Tratamento	n	T	p-level
Subcisão	9	0	0,01172
Subcisão + ATA20%	10	1	0,00691
ATA 20%	9	5	0,24887

Avaliação dos efeitos pré e pós tratamento na derme superficial

Tabela 3: Teste de Wilcoxon - não existe efeito significativo nos tratamentos propostos na derme reticular.

Tratamento	n	T	p-level
Subcisão	9	4,5	0,05872
Subcisão + ATA20%	10	9,5	0,12354
ATA 20%	10	25	0,79886

Avaliação dos efeitos pré e pós tratamento na derme reticular

Tabela 4: Teste de Wilcoxon - não existe efeito significativo para as fibras elásticas nos tratamentos propostos

Tratamento	n	T	p-level
Subcisão	9	17,5	0,94418
Subcisão + ATA20%	10	18	0,59395
ATA 20%	10	11,5	0,36273

Avaliação dos efeitos pré e pós tratamento nas fibras elásticas

mostrou significância estatística, enquanto na avaliação na derme superficial apenas o tratamento com subcisão isolada foi estatisticamente significativo. Quando associadas ambas as técnicas os resultados não foram sustentados.

Foi avaliada ainda a coloração de fibras elásticas, cujos resultados mostraram alteração evidente no tratamento com subcisão combinada com ATA20%; no entanto, não existe efeito significativo em nenhum dos tratamentos (Tabela 4).

Na avaliação global com coloração de fibras colágenas, mais uma vez nos três tratamentos existe redução da média do momento pré para o momento pós-tratamento, mas apenas com o tratamento de ATA 20% um efeito significativo foi determinado (Tabela 5).

Para avaliar comparativamente as diferenças entre os tratamentos foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis. As avaliações da epiderme, derme superficial e derme reticular nas colorações HE, fibras elásticas e colágenas não mostraram diferença significativa entre os tratamentos (Tabelas 6 a 8).

Tabela 5: Teste de Wilcoxon - não existe efeito significativo para as fibras colágenas nos tratamentos propostos

Tratamento	n	T	p-level
Subcisão	9	6	0,09290
Subcisão + ATA20%	10	15	0,67442
ATA 20%	10	4,5	0,03297

Avaliação dos efeitos pré e pós tratamentos nas fibras colágenas

Tabela 6: Teste de Kruskal-Wallis: Não existe efeito significativo entre os tratamentos na epiderme, derme superficial e derme reticular.

Epiderme		
Tratamento	n	Soma de Postos
Subcisão	9	119
Subcisão + ATA20%	10	166,5
ATA 20%	9	120,5
Pelo teste de Kruskal Wallis, não existe diferença significativa entre os tratamentos (p=0,577)		
Derme superficial		
Tratamento	n	Soma de Postos
Subcisão	9	99,5
Subcisão + ATA20%	10	135,5
ATA 20%	9	171
Pelo teste de Kruskal Wallis, não existe diferença significativa entre os tratamentos (p=0,104)		
Derme reticular		
Tratamento	n	Soma de Postos
Subcisão	9	125,5
Subcisão + ATA20%	10	133
ATA 20%	10	176,5
Pelo teste de Kruskal Wallis, não existe diferença significativa entre os tratamentos (p=0,464)		

Comparação entre os tratamentos na epiderme, derme superficial e derme reticular

DISCUSSÃO

Há poucas publicações sobre estrias cutâneas, algumas quanto à fisiopatologia e outras referentes à terapêutica. Dos estudos sobre fisiopatologia, a maioria enfatiza apenas um dos fatores associados ao surgimento das estrias, sendo o fator mecânico o mais estudado. As estrias constituem basicamente alteração dermatológica estética, desfigurante, porém inócua; portanto, há restrições em relação à obtenção de material para biópsias cutâneas em estudos maiores, principalmente estrias recentes e estudos comparados com pele sã.⁴ Talvez essa dificuldade explique a escassez de estudos sistematizados sobre o tema.

Tabela 7: Teste de Kruskal-Wallis: Não existe diferença significativa entre os tratamentos para as fibras elásticas

Tratamento	n	Soma de Postos
Subcisão	9	140
Subcisão + ATA20%	10	160,5
ATA 20%	10	134,5

Comparação entre os tratamentos para as fibras elásticas

Tabela 8: Teste de Kruskal-Wallis: Não existe diferença significativa entre os tratamentos para as fibras colágenas.

Tratamento	n	Soma de Postos
Subcisão	9	117,5
Subcisão + ATA20%	10	167,5
ATA 20%	10	150

Comparação entre os tratamentos para as fibras colágenas

Muitos tratamentos foram propostos pela literatura; no entanto, a maioria se baseia em relatos de experiências individuais ou avaliações de pequeno número de pacientes, sem biópsias pré e pós-tratamento. As avaliações fotográficas dessas publicações são subjetivas e sem critérios de padronização definidos. A avaliação histológica comparativa antes e depois do tratamento também é deficiente, não existindo nenhuma forma padronizada e objetiva para a avaliação das fibras elásticas e colágenas.

No trabalho de Pérez, que apresenta tratamento de estrias realizado com LIP, todos os pacientes apresentaram aumento da espessura de epiderme e derme, diminuição do dano do colágeno e ausência de alteração nas fibras elásticas com significância estatística.¹⁶

Os resultados da avaliação histológica do presente estudo foram mais específicos.

A epiderme mostrou melhora principalmente quando submetida ao tratamento com ATA. Esse resultado sustenta o fato de que o ATA 20% promove esfoliação superficial da pele lesionada com aumento da espessura epidérmica, formação de novos cones epidérmicos e melhora da textura global epidérmica.

Na derme superficial o melhor resultado foi obtido pelos tratamentos com a subcisão isolada e subcisão + ATA20%, em que houve formação de novas fibras elásticas e sua reorganização, direcionando-as perpendicularmente ao eixo epidérmico. Tal fato ocorre pela formação de hematomas após o procedimento e iniciação do processo cicatricial, com liberação de inúmeros mediadores inflamatórios que sinalizam às células da matriz extracelular a produção de novas fibras elásticas.

Na derme reticular, no entanto, não foram visualizados resultados semelhantes. Sugere-se que ocorra tardiamente a síntese das fibras elásticas mais espessas horizontalizadas ao eixo epidérmico, características dessa porção dérmica. Como as biópsias após os procedimentos foram realizadas 12 semanas após cada tratamento, essas fibras ainda não estariam maduras e passí-

veis de visualização nas colorações específicas.

No entanto, o estudo de Ash et al., em que foi comparado o ácido glicólico com tretinoína ou com L-ácido ascórbico no tratamento de estrias, demonstrou na histopatologia grande aumento da elastina na derme papilar com o uso de tretinoína.²²

Neste estudo, na avaliação global para fibras elásticas, o tratamento com ATA 20% e subcisão mostrou melhora evidente nas fibras elásticas, embora insignificante do ponto de vista estatístico. Tanto o ATA 20% como a subcisão promovem inflamação cutânea superficial e estímulo para novo tecido cicatricial elástico.

Na avaliação global para fibras colágenas houve melhora com o uso de ATA 20% isolado, significativa do ponto de vista estatístico. Isso ocorre porque o ATA nessa concentração promove indução da resposta fibroblástica da pele.

Apesar das respostas individuais de cada tratamento, quando os tratamentos são comparados, esses resultados não foram observados. As avaliações da epiderme, derme superficial e derme reticular nas colorações HE, fibras elásticas e colágenas não mostraram diferença significativa entre os tratamentos.

CONCLUSÃO

O tratamento das estrias com ATA 20% associado ou não à subcisão pode ser aplicado a estrias. Histologicamente existe alteração comprovada após todos os procedimentos citados; no entanto, o uso de apenas ATA 20% para melhora da epiderme e da subcisão para melhora da derme superficial foi estatisticamente significativo. Nenhum dos tratamentos mostrou-se superior aos demais. Ressaltamos que apenas uma sessão de cada tratamento foi realizada e que provavelmente a melhora clínica e histológica será possível com maior número de sessões. Os tratamentos propostos são de baixo custo e neste estudo mostraram-se seguros. ●

REFERÊNCIAS

- Sharon A, Salter MD, Alexa B. Striae gravidarum. *Clin Dermatol*. 2006;24(2):97-100.
- Cho S, Park ES, Lee DH, Li K, Chung JH. Clinical features and risk factors for striae distensae in Korean adolescents. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1108-13.
- Atwal GS, Manku LK, Griffiths CE, Polson DW. Striae gravidarum in primiparae. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):965-9.
- Tanczik RC, Braggion Cristovão. Striae distensae: physiopathology. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(3):137-40.
- Mitts TF, Jimenez F, Hinek A. Skin biopsy analysis reveals predisposition to stretch mark formation. *Aesthetic Surg J*. 2005;25(6):593-600.
- Piérard-Franchimont C, Hermanns JF, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Striae distensae in darker skin types: the influence of melanocyte mechanobiology. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4(3): 174-8.
- Hermanns JF, Piérard GE. High-resolution epiluminescence colorimetry of striae distensae. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(3):282-7.
- Watson RE, Parry EJ, Humphries JD, Jones CJ, Polson DW, Kielty CM, et al. Fibrillin microfibrils are reduced in skin exhibiting striae distensae. *Br J Dermatol*. 1998;138(6):931-7.
- Maia M, Marçon CR, Rodrigues SB, Aoki T, Amaro AR. Stretch marks in pregnancy: a comparative study of risk factors among primiparae in private and public health system maternity hospitals. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(3):165-72.
- Addor FAS, Schalka S, Pereira VMC, Oliveira Filho J. Pregnancy and predisposition to striae: correlation with the skin's biomechanical properties. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(4):253-6.
- McDaniel DH, Ash K, Zukowski M. Treatment of stretch marks with the 585-nm Flashlamp-Pumped Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg*. 1996;22(4):332-7.
- Jiménez GP, Flores F, Berman B, Gunja-Smith Z. Treatment of striae rubra and striae alba with the 585-nm Pulsed -Dye Laser. *Dermatol Surg*. 2003;29(4):362-5.
- Suh DH, Chang KY, Son HC, Ryu JH, Lee SJ, Song KY. Radiofrequency and 585-nm Pulsed Dye Laser treatment of striae distensae: A report of 37 asian patients. *Dermatol Surg*. 2007;33(1):29-34.
- Golberg DJ, Sarradet D, Hussain M. 308 nm Excimer laser treatment of mature hypopigmented striae. *Dermatol Surg*. 2003;29(6):596-9.
- Alexiades-Armenakas MR, Bernstein LJ, Friedman PM, Geronemus RG. The safety and efficacy of 308-nm Excimer Laser for pigment correction of hypopigmented scars and striae alba. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):955-60.
- Hernández-Pérez E, Colombo-Charrier E, Valencia-Ibieta E. Intense Pulsed Light in the treatment of striae distensae. *Dermatol Surg*. 2002;28(12):1124-30.
- Goldman AG, Rossato F, Prati C. Stretch Marks: treatment using the 1064nm Nd:YAG laser. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):686-92.
- Tay YK, Kwok C, Tan E. Non ablative 1450-nm Diode Laser treatment of striae distensae. *Lasers Surg Med*. 2006;38(3):196-9.
- Elson ML. Treatment of striae distensae with topical tretinoin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16(3):267-70.
- Khenaizan SA. Needle marking: A simple method to maintain orientation during subcision. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(3):343-4.
- Luis-Montoya P, Pichardo-Velázquez P, Hojyo-Tomoka MT, Domínguez-Cherit J. Evaluation of subcision as a treatment for cutaneous striae. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(3):346-50.
- Ash K, Lord J, Zukowski M, McDaniel DH. Comparison of topical therapy for striae alba (20% Glycolic Acid/0.05% Tretinoin versus 20% Glycolic Acid/10% L-Ascorbic Acid). *Dermatol Surg*. 1998;24(8):849-56.
- Adatto MA, Deprez P. Striae treated by a novel combination treatment - sand abrasion and a patent mixture containing 15% trichloroacetic acid followed by 6-24 hours of a patent cream under plastic occlusion. *J Cosmet Dermatol*. 2004;2(2):61-7.
- Sato MS, Fukuda A, Silva LVG, Brenner FM, Tung R. Clinical evaluation of the efficacy of trichloroacetic acid and subcision, combined or isolated, for abdominal striae. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(4):158-162.

Artigo Original

Autores:

Lucia Helena Favaro de Arruda¹
Ana Carolina B. Bazan Arruda²
Paula L. Stocco³
Fernanda S. Ota⁴
Elvira C. Assumpção⁴
Sthephani S.B. Langen⁴
Adilson Costa⁵
Un Sun Park⁶
Carla A. H.V. Myashiro⁷

¹ Médica-colaboradora do ambulatório de psoríase do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

² Coordenadora dos ambulatórios de psoríase, colagenoses e dermatologia pediátrica do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

³ Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) – Brasília (DF), Brasil; ex-estagiária de pesquisa clínica em Dermatologia Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Especializanda de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Dermatologista; chefe do Serviço de Dermatologia e coordenador dos ambulatórios de acne, cosmética, dermatologia da gravidez, vitiligo e pesquisa clínica dermatológica da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil; mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM/UNIFESP); doutor em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Diretor-clínico da Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

⁶ Dermatologista e gerente médica da Theraskin Farmacêutica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

⁷ Coordenadora de pesquisa clínica da Theraskin Farmacêutica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Lucia Arruda
Rua Fernando Orsini de Castro, 132
13201-837 Jundiá SP
Tel.: (11) 4521-8834
E-mail: luciarruda@hotmail.com

Recebido em 10/02/2012

Aprovado em 12/03/2012

Trabalho realizado na Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: O estudo recebeu suporte financeiro da Theraskin Farmacêutica Ltda
Conflito de Interesses: O estudo recebeu suporte financeiro da Theraskin Farmacêutica Ltda – São Paulo (SP), Brasil.

Avaliação de dermocosmético com retinaldeído, nicotinamida e *vitis vinifera* no fotoenvelhecimento cutâneo de mulheres entre 25 e 40 anos de idade

Assessment of dermocosmetics containing retinaldehyde, nicotinamide and Vitis vinifera in the cutaneous photoaging of women between 25 and 40 years old

RESUMO

Introdução: A pele está sujeita ao envelhecimento intrínseco e extrínseco. Desse modo, tratar o fotoenvelhecimento cutâneo representa desafio clínico.

Objetivo: Avaliar, através de parâmetros objetivos e subjetivos, segurança, tolerabilidade e eficácia clínica de produto cosmético contendo retinaldeído 0,05%, nicotinamina 4% e extrato de *Vitis vinifera* 1% no tratamento do envelhecimento da pele.

Métodos: Estudo monocêntrico, prospectivo, intervencional, aberto que avaliou 40 voluntárias do sexo feminino de 25 a 40 anos, fototipos I a IV de Fitzpatrick, que aplicaram produto dermocosmético durante 60 dias consecutivos. As avaliações foram realizadas de forma subjetiva pelo médico, voluntária e exame ultrassonográfico e de forma objetiva por fotografias pelo Visia®, biópsias cutâneas, corneometria, pHmetria e sebumetria.

Resultados: 36 voluntárias completaram o estudo. Avaliações subjetivas demonstraram melhora nas rugas, linhas finas, flacidez, viço e aparência geral. Ultrassom e biópsia cutânea evidenciaram aumento de colágeno em 94,4% e 30,6% respectivamente. Fotos do aparelho Visia® demonstraram redução de manchas, rugas, poros e melhora da textura cutânea. Sebumeter revelou diminuição da oleosidade, e houve redução do pH. As medidas do Corneometer mantiveram-se constantes.

Conclusões: o produto dermocosmético analisado foi eficaz e seguro para combater o fotoenvelhecimento.

Palavras-chave: retinóides; retinaldeído; niacinamida; envelhecimento da pele.

ABSTRACT

Introduction: The skin is subject to intrinsic and extrinsic aging processes, which makes treating cutaneous photoaging clinically challenging.

Objective: To use objective and subjective parameters to evaluate the safety, tolerability, and clinical efficacy of a cosmetic product containing 0.05% retinaldehyde, 4% nicotinamide, and 1% *Vitis vinifera* extract in the treatment of skin aging.

Methods: A monocentric, prospective, open study evaluated 40 female volunteers (25-40 years old) with Fitzpatrick skin types I to IV, who used the dermocosmetic product for 60 consecutive days. Subjective assessments were carried out by the physician and the volunteer patients. In addition, ultrasound examination and objective assessment of photographic records using the Visia® imaging system, skin biopsies, corneometry, pH metry, and sebumetry were conducted.

Results: Thirty-six volunteers completed the study. Subjective evaluations revealed improvements in wrinkles, fine lines, sagging, vitality, and overall appearance. Ultrasound and skin biopsies showed increased collagen (94.4% and 30.6%, respectively). Pictures from the Visia® device demonstrated a reduction in stains, wrinkles, and pores, and improvements in the skin's texture. Sebumetry revealed a decrease in the oiliness and the pH. Measurements taken with the corneometer remained constant.

Conclusions: This dermocosmetic product is effective and safe in the treatment of photoaging.

Keywords: retinoids; retinaldehyde; niacinamide; skin aging.

INTRODUÇÃO

Fatores ambientais e genéticos estão envolvidos sinergicamente no processo de envelhecimento cutâneo. A exposição à radiação ultravioleta é o principal fator ambiental relacionado às mudanças ocorridas na pele e causadora de fotoenvelhecimento cutâneo prematuro. Os raios UV alteram o DNA mitocondrial e o núcleo celular, atacam os queratinócitos e os fibroblastos, ocasionando mudanças moleculares que destroem o colágeno extracelular e diminuem a síntese de colágeno novo.¹⁻⁵ Clinicamente a pele envelhecida é caracterizada por pigmentação mosqueada, xerose e rugas finas.¹⁻⁴ Os sinais presentes na pele envelhecida estão associados à diminuição da microcirculação, à elastose, à atipia celular, à displasia pré-neoplásica e à atrofia epidérmica.⁶

Raios ultravioletas também estão associados ao aumento dos radicais livres, que apresentam papel importante no envelhecimento.^{7,8} Essas moléculas danificam estruturas cutâneas importantes como fibras colágenas e elásticas, membranas celulares e segmentos do DNA. Os proteossomas, uma protease multicatalítica, são responsáveis pela degradação de produtos oxidados. Com o passar dos anos, a atividade dessa protease parece diminuir, provocando degradação incompleta das proteínas oxidadas, aumento de agregados proteicos e aceleração da disfunção celular.^{7,8}

A pele fotodanificada apresenta alterações importantes no componente celular e na matriz extracelular do tecido conectivo com acúmulo de elastina desorganizada e perda de colágeno, resultantes da ativação das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs).⁹ As MMPs medeiam os efeitos oxidativos dos raios ultravioletas, e o aumento da expressão das MMPs está relacionado à redução da síntese do colágeno e tecido conectivo.⁵

Na sociedade atual, na qual há um culto à beleza, o envelhecimento cutâneo tem importante impacto psicoemocional, e, por essa razão, muitas terapias são desenvolvidas com finalidade de diminuir ou prevenir esse efeito.⁵

Os retinoides tópicos, expressão usada para designar moléculas que apresentam ações biológicas características da vitamina A, são importantes para tratamento da pele fotodanificada, pois são capazes de melhorar a aparência cutânea ao produzir alterações moleculares e bioquímicas que levam às alterações visíveis.^{5,10}

A vitamina A tópica inibe expressão das MMP e estimula a síntese de colágeno tanto na pele fotodanificada quanto na pele fotoprotetida.⁵

Essas substâncias também aumentam a hidratação cutânea, e diferentes mecanismos são sugeridos para essa ação, incluindo deposição de glicosaminoglicanos na epiderme, compactação do estrato córneo e modificações na proliferação e espessamento epidérmico.⁵ Os compostos retinoides melhoram a pigmentação cutânea, sendo sua ação na discromia da pele complexa e inclusiva de diversos mecanismos, como inibição da atividade da tirosinase, diminuição do tamanho das organelas celulares relacionadas com a síntese de melanina e inibição dos melanossomas.^{5,11,12}

Apesar de os retinoides tópicos serem efetivos em várias alterações cutâneas, alguns deles, como o ácido retinoico, apresentam eventos adversos locais, vistos especialmente durante o

início do tratamento, incluindo descamação, eritema, ressecamento, queimação e prurido. O grau dessa intolerância varia entre pacientes e está muitas vezes relacionado ao veículo usado na fórmula. A irritação pode ser atenuada pela diminuição da exposição solar, evitando-se temperaturas extremas e pelo uso de cremes emolientes.¹³

O retinaldeído é derivado da vitamina A, precursor natural do ácido retinoico com ação biológica e que apresenta boa tolerância ao ser usado no tratamento da pele envelhecida. Produz ações semelhantes às do ácido retinoico, mas com menor efeito irritante.^{5,6,10}

Além dos retinoides, outros produtos cosmeceúticos têm sido desenvolvidos com intuito de melhorar a pele fotoenvelhecida, entre eles as vitaminas e os produtos fitoterápicos.¹⁴

Vitaminas são constituintes naturais da pele humana e fazem parte do sistema antioxidante que protege a pele do estresse oxidativo.¹⁵ Há aumento do interesse no uso de vitaminas como antioxidantes naturais para ajudar na ação antioxidante.¹⁵

A nicotinamida, também conhecida como niacinamida, é vitamina hidrossolúvel (vitamina B3) que é parte integral da coenzima nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD).¹⁴ A aplicação tópica de nicotinamida reduz perda de água transepidérmica, melhora a hidratação da camada córnea, aumenta a síntese de queratina e estimula a síntese de ceramidas. Também possui efeitos na redução de rugas, manchas hiperpigmentares, palidez e pele amarelada.^{14,16,17}

Vitaminas A e B3 têm demonstrado ação anti-inflamatória e antioxidante potente, e produtos que contêm essas substâncias já se mostraram efetivos no tratamento do envelhecimento cutâneo e também no tratamento de dermatoses inflamatórias como acne, alterações da pigmentação e cicatrização.^{14,15} Existem evidências de que essas substâncias quando utilizadas de modo associado apresentam efeitos aditivos. No entanto, para se obter ação efetiva devem ser preparadas e combinadas em formulações apropriadas.¹⁵

Fitoterápicos também se apresentam como importantes ingredientes para produtos cosmeceúticos. O extrato de *Vitis vinífera*, derivado da semente de uva, é flavonoide rico em proantocianidinas que são excelentes antioxidantes e também diminuem os danos causados pelos radicais livres.^{18,19}

Nesse contexto, pesquisas clínicas e o incentivo ao uso de cosmeceúticos têm sido práticas crescentes na dermatologia moderna.

MÉTODOS

Realizado estudo clínico monocêntrico, aberto, prospectivo e interveniente aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Foi conduzido de acordo com os princípios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Recebeu aprovação de um Comitê de Ética antes de ser iniciado (CAAE n. 04450000142-10) e seguiu as Boas Práticas Clínicas.

Este estudo consistiu na aplicação de produto cosmético, à base de retinaldeído, nicotinamina e extrato de *Vitis vinífera*.

Teve duração de 75 dias, durante os quais as voluntárias compareceram ao centro de pesquisa quatro vezes (D-15, D0, D30, D60) e fizeram uso do produto investigado ao longo de 60 dias.

O estudo previu a inclusão de 40 voluntárias. Participaram do ensaio clínico as voluntárias que consentiram mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após explicação completa do estudo. As voluntárias foram submetidas à avaliação dermatológica geral, verificando se atendiam aos critérios de inclusão necessários: mulheres com idade entre 25 e 40 anos, usuárias habituais de fotoprotetor facial, de fototipos I a IV de Fitzpatrick, com sinais de fotoenvelhecimento leve a moderado – Escala de Glogau de I e II –, livres de doenças que, a critério do investigador, pudessem interferir na avaliação do envelhecimento cutâneo, capacitadas a seguir o esquema de visitas e o tratamento instituído, e sem histórico sabido de reação alérgica aos componentes do produto investigado.

Também foram esclarecidas sobre as exigências durante o período do estudo e foram retiradas aquelas que durante o período não aderiram ao protocolo (deixaram de utilizar qualquer um dos produtos por cinco dias seguidos ou dez dias intercalados, durante os 60 dias previstos de uso do produto investigado). Foram considerados critérios de exclusão apresentar: qualquer dermatose, doença sistêmica ou necessidade de uso de medicamentos que atrapalhassem a avaliação clínica do tratamento em questão; exposição solar intensa durante o estudo e nos 60 dias anteriores; uso de drogas ilícitas; tabagismo; HIV positivas.

Nas quatro visitas as voluntárias foram submetidas a exame físico e avaliação dos sinais vitais. Nas visitas 1 (D-15) e 4 (D60), foi realizada biópsia cutânea com *punch* nº 2 na área fotoexposta da face. Para análise da amostra retirada foram usadas estas colorações – fibras colágenas: tricrômio de Masson; fibras elásticas: Verhoeff; mucina: Alcian Blue.

Nas visitas 2, 3 e 4 foram obtidas medidas de corneometria, sebumetria e pHmetria (Derma Unit SSC3, CK eletrônico GmbH^O – Cologne, Alemanha), ultrassom da face (DUB^O – USB, SkinScanne – Luneburg, Alemanha) na região em que seriam realizadas as biópsias; e obtenção da foto do rosto através do aparelho Visia[®] (Canfil System[®] – Fairfield, Estados Unidos).

O ultrassom analisou o padrão existente de fibras elásticas e colágenas. Esses resultados foram transmitidos para um programa de software que analisou os dados obtendo como resposta: “aumentou muito”, “aumentou”, “inalterado” e “diminuiu”.

As fotos obtidas pelo aparelho Visia[®] analisaram as variáveis “manchas”, “manchas UV”, “manchas marrons”, “área vermelha”, “rugas”, “textura”, “poros” e “porfirina”. Para cada variável foram analisados os parâmetros contagem, pontuação e percentil, sendo contagem o número de elementos; pontuação o tamanho total/área e intensidade desses elementos; percentil a comparação entre a voluntária e pessoas de iguais idade, sexo e fototipo. Também foi realizada avaliação de segurança através de um questionário de evento adverso.

Nas visitas 3 e 4 avaliou-se subjetivamente a tolerabilidade e foram realizadas avaliações clínicas, através de questionários

de resposta subjetiva dos médicos e uma autoavaliação realizada pela voluntária. No questionário de avaliações clínicas foram avaliados os parâmetros rugas, linhas finas, melanoses solares, outras hiperpigmentações, eritema, flacidez da pele, hidratação, viço, oleosidade, suavidade ao toque e aparência geral. Os critérios avaliados pelo questionário de tolerabilidade e pelo questionário de resposta subjetiva dos médicos e pela própria voluntária estão apresentados nos quadros 1 e 2, respectivamente.

Em todo o trabalho, utilizaram-se testes estatísticos não paramétricos, posto que as variáveis não tinham distribuição-padrão normal (curva de Gauss), segundo teste de Anderson-Darling. Estabeleceu-se para este estudo nível de significância de 0,05 ($p < 0,05$), com intervalos de confiança de 95%. Para analisar as respostas obtidas pela corneometria, pHmetria, sebumetria e Visia[®] foram usados testes de Wilcoxon. Para analisar respostas obtidas dos questionários médicos e das voluntárias, da avaliação de eventos adversos, da avaliação subjetiva da tolerabilidade e do ultrassom utilizou-se teste de Igualdade de Duas Proporções.

RESULTADOS

Das 40 voluntárias incluídas, 36 completaram o estudo (90%), tendo uma voluntária sido excluída por evento adverso em decorrência do uso do produto investigado (ardor, vermelhidão e descamação de grau leve); uma por violação do protocolo; e duas por retirada do consentimento.

A análise dos questionários de autoavaliação das voluntárias revelou prevalência de ausência de eventos adversos em 83,3%. Além disso, mostrou predomínio na resposta “Excelente”, entre D0 e D60, para parâmetros de agradabilidade, sendo 25% cheiro ($p 0,058$), 58,3% espalhabilidade ($p 0,099$) e 33,3% absorção. A análise dos questionários de tolerabilidade (eritema, ressecamento, descamação, coceira/ardor) não apresentou diferença estatística durante as visitas, indicando que o produto foi bem tolerado durante todo estudo. A ausência de diferença estatística para eritema indica que o produto não produziu qualquer reação que fosse traduzida por avermelhamento da pele.

Avaliações subjetivas das voluntárias revelaram aumento progressivo no número de voluntárias que responderam “Melhora acentuada”, atingindo-se em D60 valores de 38,9% para rugas ($p 0,006$), 36,1% para linhas finas ($p 0,029$), 63,9% para flacidez ($p 0,009$), 66,7% para viço ($p 0,018$), 47,2% para melanoses solares ($p 0,005$), 47,2% para outras hiperpigmentações (p

Quadro 1: Avaliação de tolerabilidade subjetiva

Excelente	Ausência total de eventos adversos
Boa	Eventos adversos que podem ser facilmente tolerados
Regular	Eventos adversos que podem ser tolerados e que não levam à descontinuação do tratamento
Ruim	Quando os eventos adversos obrigam a interrupção do tratamento

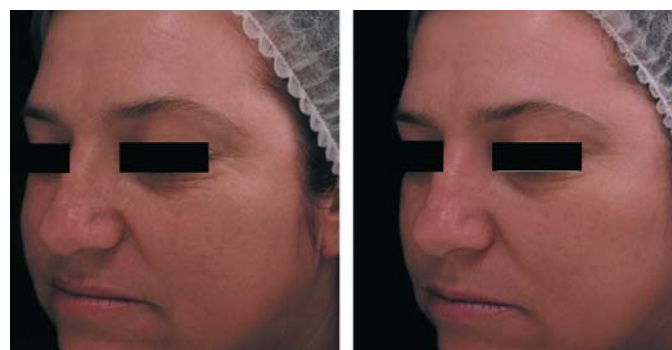
Quadro 2: Avaliação subjetiva de eficácia

Melhora completa	Sinais de envelhecimento cutâneo ausentes
Melhora acentuada	Sinais de envelhecimento cutâneo muito melhores (qualitativamente, de 50% a 99% melhor que o basal do estudo)
Melhora moderada	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes, mas notavelmente melhores (qualitativamente, de 25% a 50% melhor que o basal do estudo)
Melhora discreta	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes com apenas mínima melhora (qualitativamente, até 25% melhor que o basal do estudo)
Manutenção	Sem melhora; sinais de envelhecimento cutâneo inalterados ou piores em relação à visita inicial
Piora discreta	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes com apenas mínima piora (qualitativamente, até 25% pior que o basal do estudo)
Piora moderada	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes, mas notavelmente piores (qualitativamente, de 25% a 50% pior que o basal do estudo)
Piora acentuada	Sinais de envelhecimento cutâneo muito piores (qualitativamente, de 50% a 99% pior que o basal do estudo)
Piora completa	Sinais de envelhecimento cutâneo muito piores (qualitativamente, 100% pior que o basal do estudo)

0,005) e 75% para aparência geral (p 0,002). Houve aumento no número de voluntárias que responderam “Melhora completa” para hidratação (11,1% em D60; p 0,04), oleosidade (13,9% em D60; p 0,088) e suavidade ao toque (13,9% em D60; p 0,020).

Avaliações subjetivas do médico revelaram elevação para resposta “Melhora moderada” em todas as visitas. Assim, em D60, obteve-se este resultado: 27,8% para rugas (p 0,032), 33,3% para linhas finas (p 0,009), 33,3% para flacidez (p 0,001), 30,6% para oleosidade (p 0,017), 75% para viço (p <0,001), 72,2% para sensação de suavidade ao toque (p <0,001), 72,2% para hidratação (p 0,001) e 80,6% para aparência geral (p 0,002) (Figura 1). Não houve diferença estatística para outras hiperpigmentações, melanoses solares e eritema.

O ultrassom evidenciou aumento da quantidade de colágeno, demonstrado pelo padrão “Aumentou muito”, em 77,8% das voluntárias entre D0 e D30 (p <0,001) e em 94,4% delas entre D0 e D60 (p <0,001) (Gráfico 1). Esses dados foram corroborados pela quantidade de colágeno que continuou aumentando até D60 (Figuras 2 e 3).

**Figura 1:** Comparativo da aparência geral entre D0 e D60**Gráfico 1:** Avaliação da quantidade de colágeno demonstrado pelo ultrassom em D60

A biópsia cutânea revelou quantitativamente o aumento do percentual de fibras colágenas de, aproximadamente, 10% em relação à média inicial (p <0,001). As avaliações para fibras elásticas e mucina não evidenciaram diferenças estatísticas, uma vez que para a primeira houve variação de 14% (D -15) para 13,3% (D60), e a última apresentou porcentagem de 19,8% (D -15) e 22,6% (D60). A análise subjetiva, por sua vez, demonstrou aumento do percentual de fibras colágenas em 30,6% das voluntárias entre as visitas inicial (D-15) (Figura 4) e final (D60) (Figura 5). As avaliações de fibras elásticas e mucina permaneceram inalteradas em 61,1% e 94,4% das voluntárias, respectivamente.

As fotos obtidas pelo aparelho Visia® indicaram diferenças estatísticas significantes para contagem, pontuação e percentil de melhora nas variáveis “manchas”, “rugos”, “textura”.

Na avaliação de “manchas” houve redução em contagem de 41,7 (D0) para 36 (D60) (p <0,001) e pontuação de 1,598 (D0) para 1,352 (D60) (p <0,001), além de melhora do percentil 60,9 (D0) para 68,3 (D60) (p <0,001). Para “manchas UV” encontrou-se piora dos parâmetros contagem de 10 (D0) para 25,3 (D60) (p 0,001) e pontuação 0,25 (D0) e 0,654 (D60) (p 0,001).

Em relação a “manchas marrons”, não ocorreu alteração na contagem.

Para “rugos” houve redução de contagem de 5,7 (D0) para 4,7 (D30) (p 0,041) estabilizando-se até D60. A pontuação manteve igual padrão: redução de 0,962 (D0) para 0,776 (D30) (p 0,023), estabilizando-se até D60. Em relação ao percentil de melhora, houve aumento de 73,4% (D0) para 77,3% (p 0,014).

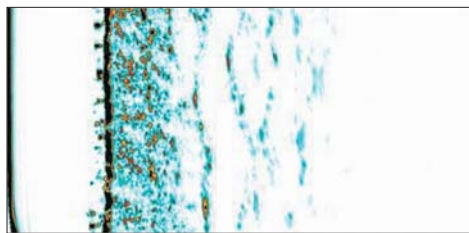


Figura 2:
Quantidade de colágeno demonstrado pelo ultrassom em D0 – pontos amarelos

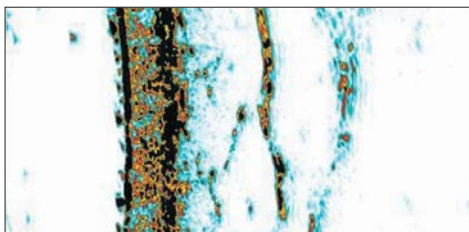


Figura 3:
Quantidade de colágeno demonstrado pelo ultrassom em D60 – pontos amarelos

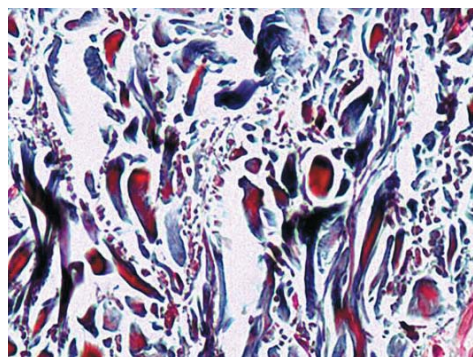


Figura 4:
Percentual de fibras colágenas em D -15 – coloração tricrômio de Masson

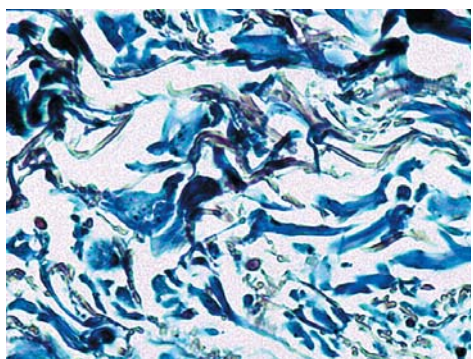


Figura 5:
Percentual de fibras colágenas em D60 – coloração tricrômio de Masson

estabilizando-se após D30.

Na análise da “textura” constatou-se redução de contagem e pontuação entre todas as visitas. Para contagem os valores variaram de 350,7 (D0) para 295,6 (D30) (p 0,012) e, posteriormente, 267 (D60) (p 0,088); e na pontuação de 2,399 (D0) para 1,915 (D30) (p 0,015) e, após, 1,649 (D60) (p 0,043). Quanto ao percentil de melhora, houve aumento significativo entre todas as visitas sendo 57% (D0), 62,1% (D30) e 65,8% (D60).

Em “poros” também foi observada redução de contagem

e pontuação entre todas as visitas, apresentando contagem de 201,5(D0), 184,5(D30) e 171,7(D60) e pontuação 1,556(D0), 1,356 (D30) e 1,253D(60). As “porfirinas” indicaram tendência de aumento entre as visitas, tanto para contagem como pontuação, porém, apenas em D0 e D60 essa diferença mostrou-se estatisticamente significativa: contagem 17,2(D0) para 43(D60) (p 0,035) e pontuação 0,096 (D0) para 0,241 (D60) (p 0,040).

As medições de “sebumetria” demonstraram redução da oleosidade da pele entre D0 e D30 (de 72,74 para 58,45; p 0,016), com estabilização dos valores obtidos após os 30 dias. Diferenças estatísticas significativas também foram observadas em relação a “pHmetria”. Houve redução entre D0 e D30 (de 4,91 para 4,75; p 0,018) e retorno aos parâmetros iniciais em D60. As medições de “corneometria” mantiveram-se constantes.

DISCUSSÃO

Em 1986, Kligman e colaboradores sugeriram, pela primeira vez, que o uso de derivado da vitamina A, o ácido retinoico ou tretinoína, era eficaz para tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo.²⁰

Posteriormente, em 1988, Weiss e colaboradores demonstraram, em estudo duplo-cego controlado, que o uso de creme contendo 0,1% de isotretinoína era capaz de reduzir os efeitos do fotoenvelhecimento cutâneo como linhas de expressão e rugas. Porém, apontaram a ocorrência de diversos eventos adversos, entre eles, eritema, xerose, sensação de pinicação e queimação, além de inchaço.²¹

A partir de então, outras fórmulas contendo tretinoína surgiram almejando serem mais bem toleradas.²² No entanto, ainda é frequente na prática clínica diária o encontro de pacientes que não mantêm seu uso prolongado devido a esses efeitos colaterais.²³

Um precursor natural da tretinoína, o retinaldeído, começou a ser estudado com o intuito de verificar sua ação benéfica na atenuação do envelhecimento cutâneo produzindo menores efeitos colaterais.²⁴ Saurat, em 1994, demonstrou que o retinaldeído possuía efeito biológico na pele humana semelhante à tretinoína e ainda destacou que o composto era mais bem tolerado.²⁵

Em 1999, Creidi e colaboradores, por meio da análise de estudos abertos e controlados, comprovaram que o uso regular de cosméticos contendo retinaldeído era capaz de melhorar os efeitos do fotoenvelhecimento cutâneo sem, entretanto, causar eventos adversos.²³

Paralelo ao uso da vitamina A e seus derivados, outras vitaminas vêm-se destacando no mercado dos cosmeceuticos. Dentre elas ressalta-se a vitamina B3 (nicotinamida).¹⁵

Assim como a vitamina A, a vitamina B apresenta importante ação antioxidante e anti-inflamatória, demonstrando-se, portanto, eficaz na melhora dos efeitos clínicos causados pelo fotoenvelhecimento.^{14,15} Em estudo duplo-cego placebo controlado com 50 mulheres entre 40 e 60 anos utilizando produto contendo, isoladamente, nicotinamida a 5%, análises quantitativas de imagens computadorizadas, demonstraram redução em linhas finas e rugas de, aproximadamente, 5,5%, melhora na tex-

tura e clareamento da pele.¹⁷

Outros produtos naturais, entre eles os fitoterápicos, também se mostram capazes de combater os efeitos do fotoenvelhecimento cutâneo. Entretanto, não sendo necessária a avaliação da eficácia clínica e segurança pela Food and Drug Administration (FDA), não é possível afirmar com segurança os benefícios a eles atribuídos.¹⁹

A *Vitis vinífera* teve seu poder antioxidante demonstrado recentemente através do estudo realizado por CornuChionne e colaboradores. Esse estudo revelou também que o extrato do broto da *Vitis vinífera* apresentava, *in vitro*, maior poder antioxidante do que as vitaminas C e E, sendo, portanto, um excelente agente no combate ao danos cutâneos gerados pela formação de radicais livres.^{18,19}

A análise dos questionários subjetivos das voluntárias demonstrou prevalência de ausência de eventos adversos e boa tolerabilidade do produto, semelhante aos resultados obtidos por Saurat²⁵ e Creid e colaboradores.²³ Destaca-se no presente estudo o predomínio da resposta “Excelente” para os parâmetros de agradabilidade e a ausência de diferença estatística para o sinal eritema. Desse modo, pode-se inferir que o produto investigado, além de agradável, não produziu irritação cutânea, que poderia ser traduzida pela presença do eritema.

Os mesmos autores demonstraram ainda que o retinaldeído é capaz de melhorar aspectos clínicos do fotoenvelhecimento.^{23,25} Resultados deste estudo, obtidos a partir das análises subjetivas dos questionários de médicos e voluntários, corroboraram os autores referidos ao demonstrar que o produto foi capaz de melhorar rugas, linhas finas, flacidez, viço e aparência geral.

O presente estudo foi capaz, também, de demonstrar objetivamente, através das fotos obtidas pelo aparelho Visia®, a eficácia do produto em reduzir “manchas”, “rugos”, “poros” e melhorar a “textura”. Para “manchas” houve redução significativa do número de elementos (contagem), tamanho total/área e intensidade desses elementos (pontuação). Para “rugos”, além da redução em contagem e pontuação, ocorreu melhora do percentil, ou seja, melhora clínica da voluntária em comparação às pessoas de iguais idade, sexo e fototipo. “Poros” e “textura”, mantendo o padrão demonstrado para “rugos”, apresentaram redução em contagem e pontuação, e simultaneamente melhoraram o percentil. Assim, fotos do aparelho Visia® demonstraram, de forma objetiva, melhora da aparência geral da pele.

A análise dessas fotos demonstrou piora dos parâmetros “manchas marrons” e “manchas UV”. O mesmo não ocorreu nas avaliações subjetivas, uma vez que a análise dos questionários das voluntárias demonstrou melhora para melanoses solares e outras hiperpigmentações.

Embora médicos e voluntárias tenham notado, durante as avaliações subjetivas, melhora da hidratação cutânea, as medidas de corneometria, que são objetivas, não corroboraram esses achados, uma vez que não ocorreram diferenças estatísticas significativas durante todo o estudo.

As medidas obtidas através da pHmetria demonstraram diminuição entre D0 e D30, retornando aos valores iniciais em D60. Esse aumento na acidez da pele, porém, tem relevância na

hidratação cutânea, posto que a acidez cutânea tem a capacidade de controlar a coesão e integridade da camada córnea da epiderme, sendo essencial para estabelecer a permeabilidade da barreira epidérmica e consequentemente, a hidratação da pele.²⁶ Desse modo, apesar de a corneometria não ter demonstrado diferenças estatísticas significantes, talvez tenha ocorrido melhora clínica da hidratação provocada pela diminuição do pH cutâneo.

Houve redução da oleosidade da pele, avaliada pela sebumetria, entre as visitas D0 e D30, de acordo com o que já foi demonstrado na literatura.²⁷ Destaca-se que a formulação dermocosmética analisada não apresentou poder comedogênico e que não induziu a formação de acne, conforme observado na avaliação clínica.

Destacam-se também os resultados obtidos pelo ultrassom e pela biópsia cutânea, que demonstraram aumento na quantidade de colágeno da pele. Estudos anteriores já haviam sugerido que o uso do retinaldeído induz alterações morfológicas na pele. Porém, afirmavam ser necessária a realização de mais estudos para que tal fato fosse comprovado e detalhado.^{23,25,28}

O aumento da quantidade de colágeno evidenciado pela biópsia, avaliado de modo subjetivo, foi de 30,6% e foi superior ao valor demonstrado, em 1999, por Bosnic e colaboradores,²⁸ em cujo estudo houve aumento na quantidade de colágeno de 18,9% após uso de formulação contendo retinaldeído 0,05%. Porém, o estudo aqui focalizado não demonstrou aumento estatístico significativo no número de fibras elásticas, enquanto Bosnic demonstrou aumento de 3,88%. Ressalta-se, porém, que Bosnic utilizou amostra menor (oito indivíduos), o que pode ter colaborado para a diferença estatística no estudo. Não foram encontrados na literatura pesquisada estudos que demonstrassem aumento na quantidade de colágeno através do ultrassom. Este estudo, todavia, demonstrou aumento da quantidade de colágeno em 94,4% das voluntárias, dado obtido pelas medidas com ultrassom.

Ao demonstrar que houve aumento das fibras colágenas por meio da biópsia cutânea e ultrassom, este estudo corrobora a hipótese de que o retinaldeído, isolado ou associado às duas outras substâncias, induz alterações morfológicas na pele.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o produto contendo retinaldeído, nicotinamida e extrato de *Vitis vinífera* em sua formulação foi seguro no tratamento do fotoenvelhecimento em mulheres entre 25 e 40 anos. A presente formulação dermocosmética também melhorou vários parâmetros do envelhecimento cutâneo, tais como rugas, linhas finas, flacidez, viço e aparência geral, avaliados subjetivamente por médicos e voluntárias e corroborados pela avaliação do Visia®, além de aumento da quantidade de colágeno demonstrado de forma subjetiva pelo ultrassom e biópsia. A formulação dermocosmética mostrou-se, portanto, uma opção no tratamento e na prevenção das manifestações cutâneas produzidas pelo fotoenvelhecimento. ●

REFERÊNCIAS

- Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, Kraus EW. Preventive treatment of sunburn dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds.). *Dermatology In General Medicine* 1987 3rd ed. McGraw-Hill: New York. p. 1507-22.
- Larnier C, Ortonne JP, Venot A, Faivre B, Béani JC, Thomas P, et al. Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. *Br J Dermatol*. 1994; 130(2):167-73.
- Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, Herrmann G, Ma W, Kuhr L, et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol*. 2000; 35(3):307-16.
- Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1119:40-50.
- Darzenski R, Surber C, Fluhr JW. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *Br J Dermatol*. 2010; 136(6): 1157-65.
- Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM, et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39(6):960-5.
- Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(3): 263-9.
- Widmer R, Ziaja I, Grune T. Protein oxidation and degradation during aging: Role in skin aging and neurodegeneration. *Free Radic Res*. 2006; 40(12):1259-68.
- Schieke SM. Photoaging and infrared radiation. Novel aspects of molecular mechanisms. *Hautarzt*. 2003; 54(9):822-4.
- Diridollou S, Vienne MP, Alibert M, Aquilina C, Briant A, Dahan S, et al. Efficacy of topical 0.05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques. *Dermatology*. 1999; 199(1):37- 41 .
- Kang S. Photoaging and tretinoin. *Dermatol Clin*. 1998; 16(2):357-64.
- Orlow SJ, Chakraborty AK, Pawelek JM. Retinoic acid is a potent inhibitor of inducible pigmentation in murine and hamster melanoma cell lines. *J Invest Dermatol*. 1990; 94(4):461-4.
- Phillips TJ. An update on the safety and efficacy of topical retinoids. *Cutis* 2005; 75(2 suppl): 14-24.
- Kawada A, Konishi N, Oiso N, Kawara S, Date A. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. *J Dermatol*. 2008;35(10):637-42.
- Burgess C. Topical Vitamins. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7 (7 Suppl):2-6.
- Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(2):88-93.
- Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci*. 2004; 26(5):231-8.
- Katiyar S. Grape seed proanthocyanidines and skin cancer prevention: inhibition of oxidative stress and protection of immune system. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(Suppl 1): S71-6.
- Cronin H, Draelos ZD. Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. *J Cosmet Dermatol*. 2010; 9(3):218-25.
- Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 pt 2):836-59.
- Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: A Double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988;259(4):527-32.
- Onsen EA, Katz HI, Levine N, Shupack J, Billys MM, Prawer S, Gold J, Stiller M, Lufuran L, Thorne EG: Tretinoin emollient cream: A new therapy for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(2 pt 1):215-24.
- Creid P, Humbert Ph. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin. *Dermatology*. 1999;199 (suppl 1):49-52.
- Shiegenthaler G, Saurat JH, Poncet M. Retinol and retinal metabolism; Relationship to the state of differentiation of cultured human keratinocytes. *Biochem J*. 1990;268(2):371-378.
- Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, et al. Topical retinaldehyde on human skin. Biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol*. 1994;103(6):770-4.
- Mauro TM. SC pH: Measurement, Origins, and Functions. In: Elias PM, Feingold KR. *Skin Barrier*. New York: Taylor & Francis Group; 2006. p.223-9.
- Didierjean L, Saurat JH, Tran C, Sorg O: Biological activities of topical retinaldehyde. *Dermatology*. 1999;199(suppl1):19-24.
- Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Charpentier Y, Segard C: Repair of UVA-Induced Elastic fiber and collagen damage by 0,05% retinaldehyde cream in a ex vivo human skin model. *Dermatology* 1999;199 (Suppl 1):43-48.

Proteção oferecida por fotoprotetores contra luz visível – uma proposta de avaliação

Sunscreen protection against visible light: a new proposal for evaluation

RESUMO

Introdução: Têm sido desenvolvidos fotoprotetores pigmentados, com a combinação de filtros inorgânicos não particulados e pigmentos opacos, para a proteção contra a luz visível. Ainda não foi apresentado, entretanto, método confiável para a medida dessa proteção.

Objetivo: O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia de fotoprotetores brancos e coloridos na proteção contra a luz visível.

Métodos: Foram avaliados 20 fotoprotetores comercializados no mercado brasileiro, sendo 13 produtos classificados como coloridos, e sete como brancos. Medidas colorimétricas foram realizadas para classificação da luminosidade e da translucidez dos produtos quando aplicados em placas de polimetilmetacrilato, e medidas espectrofotométricas foram calculadas para avaliação da absorbância na faixa de luz visível, entre 400 e 450nm, utilizando-se como parâmetro a eficácia absorptiva na faixa de luz visível (Evis).

Resultados: Produtos coloridos apresentaram Evis superior à dos produtos brancos. A análise estatística mostrou que há forte correlação entre a eficácia absorptiva e a luminosidade e translucidez do produto, e não houve correlação entre a eficácia absorptiva e o valor de FPS dos produtos.

Conclusões: O uso da Evis mostrou-se parâmetro útil na avaliação de eficácia de fotoprotetores na proteção contra a luz visível. A presença de pigmentos nos produtos coloridos confere maior eficácia fotoprotetora dentro dessa faixa.

Palavras-chave: protetores de raios solares; fotobiologia; luz solar.

ABSTRACT

Introduction: In order to protect against visible light, pigmented sunscreens have been developed by combining organic non-particulate sunscreens and opaque pigments. No reliable method has yet been proposed to measure the protection offered by these pigments.

Objective: To evaluate the effectiveness of white and colored sunscreens in the protection against visible light.

Methods: Twenty sunscreens marketed in Brazil were evaluated (13 colored and 7 white). Colorimetric measurements were used to classify the brightness and translucency of the products, which were applied to polymethylmethacrylate sheets. Spectrophotometric measurements were taken to evaluate the product's absorbance within the visible light spectrum between 400 and 450 nm, using the Absorptive Efficacy in the visible light range as a parameter.

Results: Colored products presented a higher Evis than white products. Statistical analysis demonstrated that there is strong correlation between absorptive effectiveness and the product's brightness and translucency. No correlation was verified between absorptive effectiveness and the products' sun protection factor.

Conclusions: Absorptive efficacy in the visible light range was a useful parameter in the assessment of sunscreens' effectiveness in protecting against visible light. Pigmented products provide more effective photoprotection within that band.

Keywords: suncreening agents; photobiology; sunlight.

Artigo Original

Autores:

Sérgio Schalka¹
Flávia Alvim Sant'Anna Addor²
Christiane Monteiro Agelune³
Vanessa de Melo C. Pereira⁴

¹ Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

² Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Graduada em biomedicina pela Universidade Estadual Paulista (Unesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Graduada em farmácia-bioquímica pela Universidade Estadual Paulista (Unesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Medcin Instituto da Pele
Av. Carlos de Moraes Barros 304
06023-000 - Osasco - SP
E-mail: sergio@medcinonline.com.br

Data de recebimento: 20/12/2011

Data de aprovação: 19/02/2012

Trabalho realizado no Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

A percepção dos efeitos deletérios da radiação solar, particularmente dos efeitos crônicos, como sua ação no desenvolvimento de neoplasias cutâneas e o fotoenvelhecimento, só ocorreu a partir das duas últimas décadas do século XX.¹

Dentro do espectro da radiação solar, a radiação ultravioleta (RUV) é aquela capaz de promover os principais fenômenos fotobiológicos no tecido cutâneo, com particular destaque para eritema e pigmentação solar (efeitos cutâneos agudos) e fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento (dano actínico crônico).²

A radiação visível, também denominada luz visível, é componente do espectro solar, em faixa compreendida entre 400 e 700nm,³ e cujo principal efeito biológico é estimular a retina humana, sendo percebida sob a forma de cores, variando do violeta ao vermelho.

Apesar de representar cerca de 40% do total de energia solar que chega à superfície da Terra, a luz visível nunca foi relacionada a nenhum efeito cutâneo de significância.

Só no presente milênio surgiram os primeiros estudos sobre a participação da luz visível em alguns mecanismos fisiopatológicos na pele, em particular relacionada a fenômenos pigmentares e ao dano oxidativo.⁴

Estudo realizado por Mahmoud BH e cols. (2008),⁵ mostra que tanto a radiação UVA longa (340–400nm) quanto a luz visível (400–700nm) são capazes de, separadamente, promover a pigmentação imediata da pele, tendo por cromóforos não somente a melanina, mas também a participação da oxi-hemoglobina.

Com relação ao dano oxidativo, sabe-se que a produção de radicais livres é um importante fenômeno fotobiológico relacionado à radiação solar.⁶

Os fenômenos oxidativos são os principais responsáveis pelo fotoenvelhecimento, promovendo a elastose e também as alterações pigmentares comuns da pele fotoexposta.⁶

Já era conhecida a participação da radiação UVA na produção do dano oxidativo, sendo a principal geradora de radicais livres e com capacidade 10 vezes maior na peroxidação lipídica, se comparada à radiação UVB.⁶

Mais recentemente, entretanto, foi descrita a participação da luz visível na geração de radicais livres.

Segundo Mahmoud BH e cols.,⁴ a radiação UVA é responsável por cerca de 67% da geração de radicais livres no estrato córneo, enquanto a luz visível participa na produção dos 33% restantes.

O desenvolvimento de fotoprotetores tópicos sempre esteve baseado no conceito de proteção contra os efeitos cutâneos decorrentes da RUV, como a queimadura solar, e, posteriormente, de prevenção do câncer cutâneo e do fotoenvelhecimento.¹

Dessa forma, os filtros solares desenvolvidos ofereciam basicamente proteção contra a radiação UVB e, mais recentemente, contra a radiação UVA.

Os filtros orgânicos disponíveis atualmente oferecem proteção muito limitada contra a luz visível.⁷

Já os filtros inorgânicos, por serem partículas refletivas,

podem oferecer proteção contra a luz visível dependendo essencialmente do tamanho da partícula, conforme se vê no gráfico 1:

Assim, observa-se que somente as partículas de grande tamanho e, portanto, visíveis (pigmentares) podem oferecer boa proteção na faixa da luz visível.⁸

A eficácia desses fotoprotetores coloridos na faixa da luz visível está ligada a sua capacidade de refletir a luz, relacionada com a reflexão difusa, fazendo-os parecerem brancos quando aplicados em uma superfície.^{9,10}

Como os protetores solares formulados com filtros inorgânicos pigmentares têm baixa aceitação cosmética, por provocar coloração esbranquiçada na pele, uma alternativa a essa questão é a introdução na formulação de partículas pigmentares, como o óxido de ferro, produzindo um efeito de base no produto (protetor solar colorido ou pigmentado), muito bem aceito por usuários, sobretudo do sexo feminino.

A incorporação de pigmentos absorvedores aos protetores solares brancos aumenta consideravelmente a capacidade fotoprotetora desses produtos. Esse efeito sinérgico é devido à reflexão da luz, aumentada consideravelmente pelo maior comprimento do percurso da luz atravessando a camada de protetor solar.¹⁰

Formulações contendo filtros opacos e pigmentos absorvedores proporcionam eficaz fotoproteção aos indivíduos sensíveis à luz visível, bem como melhor aceitabilidade cosmética.¹⁰

Para a avaliação da eficácia fotoprotetora dos protetores solares, dentro da faixa UVB e UVA, já estão descritos na literatura métodos validados e reconhecidos internacionalmente como o fator de proteção solar (FPS) e o método do Escurecimento Pigmentar Persistente (do inglês Persistent Pigment Darkening – PPD).¹¹

Diferentemente, a quantificação da proteção oferecida por um protetor solar na faixa da luz visível ainda não foi motivo de publicação na literatura, apesar da crescente importância desse espectro da radiação em mecanismos fisiopatológicos cutâneos.

Os objetivos deste estudo foram avaliar, de forma comparativa, a proteção contra a luz visível oferecida por fotoprote-

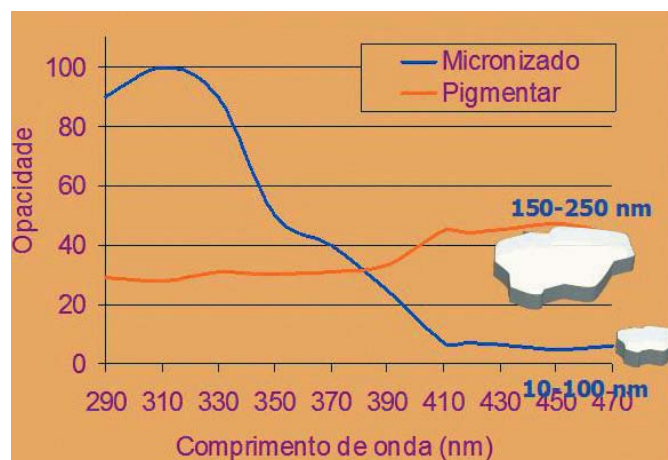


Gráfico 1: Relação entre opacidade (capacidade refletiva) em diferentes comprimentos de onda entre TiO₂ micronizado e pigmentar – Adaptado de 8.

tores, transparentes e coloridos, através da avaliação espectrofotométrica da curva de absorção dos produtos, do valor do fator de proteção solar e das características colorimétricas, e também propor medidas alternativas para a quantificação da proteção dentro dessa específica faixa de radiação.

MÉTODOS

O estudo avaliou, de forma comparativa, 20 diferentes fotoprotetores existentes no mercado brasileiro, com relação às características espectrofotométricas dentro da faixa de 290 a 450nm, com particular interesse para a faixa compreendida entre 400 e 450nm.

O estudo foi realizado no laboratório de fotoproteção da Medcin Instituto da Pele, centro privado de dermatologia e pesquisa clínica localizado no município de Osasco, na Grande São Paulo, durante o período de abril a junho de 2011.

I – Produtos estudados

Foram selecionados 20 protetores solares disponíveis no mercado brasileiro, com formulação e composição de filtros ultravioleta apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Lista dos fotoprotetores avaliados com respectiva classificação de cor, FPS e composição de filtros

	Cor	FPS	Filtros (INCI name)
1	Colorido	100	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol / Butylmethoxydibenzoylmethane / Octocrylene
2	Colorido	100	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol / Butylmethoxydibenzoylmethane / Octocrylene
3	Colorido	60	2-Ethylhexyl Salicylate / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Butylmethoxydibenzoylmethane / Octocrylene / Drometrizole Trisiloxane / Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid
4	Colorido	60	Ethylhexyl Triazone / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Butylmethoxydibenzoylmethane / Drometrizole Trisiloxane
5	Colorido	60	Ethylhexyl Methoxycinnamate / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol / Zinc Oxides
6	Colorido	35	Homosalate / Ethylhexyl Methoxycinnamate / Ethylhexyl Triazone / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide
7	Colorido	35	Homosalate / Ethylhexyl Methoxycinnamate / Ethylhexyl Triazone / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide
8	Colorido	30	Homosalate / Ethylhexyl Methoxycinnamate / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / 2-Ethylhexyl Salicylate / Benzophenone-3
9	Colorido	30	Homosalate / Ethylhexyl Methoxycinnamate / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / 2-Ethylhexyl Salicylate / Benzophenone-3
10	Colorido	40	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Butylmethoxydibenzoylmethane / Octocrylene / 2-Ethylhexyl Salicylate
11	Colorido	65	Ethylhexyl Methoxycinnamate / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol / 4-Methylbenzylidene Camphor / FeO / Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid
12	Colorido	50	Titanium Dioxide / Zinc Oxides
13	Colorido	25	Ethylhexyl Methoxycinnamate / 4-Methylbenzylidene Camphor
14	Branco	100	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol / Butylmethoxydibenzoylmethane / Octocrylene
15	Branco	30	Ethylhexyl Methoxycinnamate / Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol
16	Branco	60	Ethylhexyl Triazone / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Butylmethoxydibenzoylmethane / Octocrylene / Drometrizole Trisiloxane / Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid
17	Branco	70	Ethylhexyl Triazone / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol / Butylmethoxydibenzoylmethane / Octocrylene / 2-Ethylhexyl Salicylate
18	Branco	50	Zinc Oxides
19	Branco	30	Homosalate / Ethylhexyl Methoxycinnamate / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide / 2-Ethylhexyl Salicylate / Benzophenone-3
20	Branco	60	Ethylhexyl Methoxycinnamate / Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine / Titanium Dioxide, Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol / Zinc Oxides

II – Equipamentos

II A – Equipamento de espectrofotometria

O UV Transmittance Analyzer UV-1000 (Labsphere®, New Hampshire – EUA) emite irradiação através de uma lâmpada de xenônio de 10W na faixa de 250 a 450nm em intervalos de comprimento de onda de 1nm detectado pelos espectrógrafos.

A porção óptica do espectrofotômetro consiste de duas câmaras, uma superior e outra inferior. A câmara superior é composta pela esfera de integração, a lâmpada emissora e um cabo de fibra óptica. Esse conjunto é responsável pela incidência dos raios que chegam à amostra. A câmara inferior é composta por lentes, espelho e outro cabo de fibra óptica que, juntos, são responsáveis por captar a luz transmitida.

II B – Equipamento de colorimetria

O equipamento Chroma Meter CR-400 (Minolta®, Osaka – Japão), através do sistema-padrão de cor CIE (The Commission International de l'Eclairage), avalia cor de superfícies utilizando três parâmetros (L^* , a^* e b^*).¹²

O valor de L^* é definido como a luminosidade ou a intensidade de brilho de uma superfície. Esse parâmetro é expresso em escala de 0 (referente ao preto) a 100 (correspondente ao branco).

Os valores de a^* variam em seu eixo de vermelho (+100) a verde (-100), e os valores de b^* , de amarelo (+100) a azul (-100).

III – Outros materiais

III A – Placas Helioplate HD6 (HelioScreen Labs®, Marseille – França)

As placas utilizadas são de polimetilmetacrilato (PMMA), apresentando em uma de suas superfícies rugosidade padronizada de 6µm.

IV – Procedimentos

IV A – Avaliação espectrofotométrica

Para realização do estudo, os produtos foram aplicados na placa de PMMA, na quantidade de 0,75mg/cm² sobre a superfície rugosa.

A quantidade e a forma de aplicação do produto no substrato são críticas para a fidelidade e reprodutibilidade do teste, e por isso todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo pesquisador, com experiência na forma de aplicação.

Após a aplicação do produto a placa de PMMA foi colocada durante 15 minutos em local escuro com temperatura ambiente para a secagem do produto e formação de um fino filme homogêneo.

Encerrado o período de repouso, as placas foram inseridas no equipamento de espectrofotometria para as leituras. Em cada placa foram feitas leituras em cinco diferentes pontos.

Os dados coletados pelo equipamento foram compilados em planilha eletrônica, para determinação das curvas espectrofotométricas. A integral da área das diferentes curvas, dentro da faixa da luz visível (I_{vis}), foi determinada através da seguinte equação:

$$I_{vis} = \int_{400}^{450} A(\lambda) d(\lambda)$$

IV B – Avaliações colorimétricas

O parâmetro L^* , que define a luminosidade ou brilho de uma superfície, foi uma das variáveis estudadas. Quanto maior a medida de L^* , mais clara ou branca fica a placa em que o produto foi aplicado.

Para melhor comparação da medida de L^* , foi calculada a variação do valor encontrado na placa com e sem produto.

O Delta L foi calculado através da seguinte equação matemática:

$$\Delta L^* (DL^*) = L^*_{sp} - L^*_p$$

Em que:

L^*_{sp} = Valor de L na placa sem o produto

L^*_p = Valor de L na placa com o produto

A variação da opacidade foi outra variável estudada através da medida do parâmetro de translucidez (PT).¹³

Enquanto a cor é determinada pelos parâmetros L^* , a^* e b^* , a opacidade de uma superfície pode ser determinada pelo Parâmetro de Translucidez (PT), equação que correlaciona os parâmetros mencionados da superfície sobre um fundo branco ($L^* = 90,22$; $a^* = 2,99$; $b^* = -3,13$) e um fundo preto ($L^* = 21,48$; $a^* = 0,70$; $b^* = 0,22$).

Superfícies totalmente opacas não permitem nenhum nível de transmissão de luz. No extremo oposto, superfícies totalmente transparentes permitem a total transmissão da luz.

Quando comparadas, a menor translucidez pode ser entendida como maior proximidade da opacidade completa.

A translucidez pode ser calculada com base na relação entre a coloração (E^*_{ab}) de uma superfície em um fundo branco e a coloração da superfície em fundo preto, conforme definição de literatura,¹³ através da equação:

$$\sqrt{(L^*_b - L^*_p)^2 + (b^*_b - b^*_p)^2}$$

Em que:

L^*_b e L^*_p = valor de L^* no fundo branco e no preto, respectivamente

a^*_b e a^*_p = valor de a^* no fundo branco e no preto, respectivamente

b^*_b e b^*_p = valor de b^* no fundo branco e no preto, respectivamente

Portanto, o Delta PT (Parâmetro de Translucidez) pode ser determinado através da seguinte equação:

$$\Delta PT = PT_{sp} - PT_p$$

Em que:

PT_{sp} = parâmetro de translucidez na placa sem o produto

PT_p = parâmetro de translucidez na placa com o produto

Assim, um produto ou superfície com maior Delta PT significa maior variação em relação à translucidez da placa sem o produto e, portanto, maior opacidade.

Os produtos avaliados foram divididos em dois grupos classificados como produto branco, quando não há presença de pigmentos coloridos, e produto colorido, ou tinto, quando há presença de pigmentos em sua formulação.

V – Análise estatística

A relação entre as variáveis foi avaliada através de gráficos de dispersão, coeficiente de correlação linear de Pearson e teste de hipótese para o coeficiente de correlação.

RESULTADOS

Os 20 produtos avaliados foram submetidos à determinação da curva espectrofotométrica e posterior determinação colorimétrica das faixas, conforme os procedimentos descritos.

Os resultados estão apresentados abaixo.

I – Eficácia absorptiva na faixa da luz visível (400 a 450 nm)

A eficácia absorptiva na faixa de luz visível (Evis 400–450nm) foi determinada pela integral da área na referida faixa espectrofotométrica. Os valores, portanto, referem-se à somatória dos índices de absorção em todos os comprimentos de onda entre 400 e 450nm (Ivis).

A tabela 2 apresenta, de forma descritiva, os valores encontrados para os produtos avaliados.

Como se pode observar, os produtos coloridos apresentaram valores de eficácia absorptiva superiores aos dos produtos de apresentação branca, demonstrando que a presença de pigmentos na formulação interfere positivamente na proteção dentro da faixa da luz visível (400 a 450nm).

Comparando-se o valor de FPS com o da eficácia absorptiva dentro da faixa da luz visível, observa-se que, aparentemente, não há relação entre essas medidas.

Para comprovar tal observação, os valores foram estatisticamente comparados.

Tabela 2: Lista dos fotoprotetores avaliados com respectiva classificação de cor, FPS e integral do índice de absorção na faixa da luz visível (400 a 450nm)

	Cor	FPS	Integral (400-450nm)
1	Colorido	100	14,70
2	Colorido	100	26,54
3	Colorido	60	14,05
4	Colorido	60	14,12
5	Colorido	60	16,78
6	Colorido	35	22,62
7	Colorido	35	26,01
8	Colorido	30	30,61
9	Colorido	30	27,39
10	Colorido	40	32,76
11	Colorido	65	15,08
12	Colorido	50	30,81
13	Colorido	25	28,33
14	Branco	100	7,15
15	Branco	30	7,38
16	Branco	60	9,68
17	Branco	70	4,26
18	Branco	50	3,33
19	Branco	30	2,39
20	Branco	60	8,39

O gráfico 2 representa o gráfico de dispersão da relação entre o FPS nominal e a eficácia absorptiva dentro da faixa da luz visível:

A relação entre as variáveis foi avaliada através do coeficiente de correlação linear de Pearson e teste de hipótese para o coeficiente de correlação.

O resultado está apresentado na tabela 3, abaixo.

Verifica-se que não há correlação significativa entre o FPS nominal e a integral de 400–450nm.

II – Avaliação colorimétrica das placas

O grau de opacidade dos produtos aplicados nas placas de PMMA é parâmetro importante a ser avaliado, uma vez que pode demonstrar que a maior opacidade dos produtos tem relação com sua eficácia absorptiva dentro da faixa de luz visível.

A avaliação colorimétrica das placas teve por objetivo identificar a intensidade de sua opacidade através dos índices de Delta L* e Delta PT, conforme já descrito.

Quanto maior o valor de Delta L, maior a diferença de luminosidade entre a placa com o produto e a placa sem produto, portanto, mais pigmentado o produto.

Por fim, quanto maior o valor de Delta PT, maior a diferença de translucidez entre a placa com o produto e a placa sem produto, portanto, maior é a opacidade do produto.

A tabela 4, abaixo, apresenta os valores de Delta L* e Delta PT dos produtos estudados.

Como se pode observar, os produtos coloridos apresentaram valores de Delta L e Delta PT superiores aos dos produtos brancos.

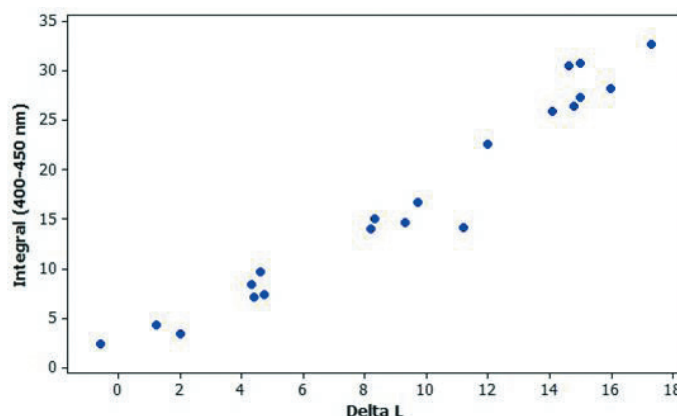


Gráfico 2: Relação entre eficácia absorptiva na luz visível (Evis) e FPS

Tabela 3: Coeficiente de relação linear de Pearson entre FPS e Evis

Variáveis	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	VALOR P	CONCLUSÃO *
FPS vs Integral 400-450nm	-0,279	0,233	Não rejeita a hipótese **

Tabela 4: Fotoprotetores avaliados com respectiva classificação de cor, integral do índice de absorção na faixa da luz visível (400 a 450nm), Delta L e Delta PT

	Cor	Integral (400-450nm)	ØL	ØPT
1	Colorido	14,70	9,3	21,27
2	Colorido	26,54	14,8	23,56
3	Colorido	14,05	8,2	11,31
4	Colorido	14,12	11,2	14,13
5	Colorido	16,78	9,7	15,84
6	Colorido	22,62	12	24,82
7	Colorido	26,01	14,1	26,57
8	Colorido	30,61	14,6	26,77
9	Colorido	27,39	15	23,57
10	Colorido	32,76	17,3	27,47
11	Colorido	15,08	8,3	11,15
12	Colorido	30,81	15	28
13	Colorido	28,33	16	26,60
14	Branco	7,15	4,4	6,57
15	Branco	7,38	4,7	6,18
16	Branco	9,68	4,6	7,41
17	Branco	4,26	1,2	2,74
18	Branco	3,33	2	3,91
19	Branco	2,39	-0,6	0,69
20	Branco	8,39	4,3	6,81

Para verificar se houve alguma correlação entre os valores de Delta L e Delta PT com os valores de eficácia absorptiva na faixa da luz visível, os dados foram avaliados estatisticamente.

O gráfico 3 representa a relação entre a eficácia absorptiva na faixa da luz visível e o Delta L.

O gráfico mostra que quanto maior o Delta L, maior é o valor da integral de 400-450nm (eficácia absorptiva). Na tabela 5 verifica-se se essa correlação é significativa através do coeficiente relação linear de Pearson.

Como se pode observar, há forte correlação positiva entre Delta L e a eficácia absorptiva na faixa da luz visível (Evis).

Por fim, o gráfico 4 representa a relação entre a eficácia absorptiva na faixa da luz visível e o Delta PT:

O gráfico mostra que quanto maior o Delta PT maior é a integral de 400-450nm. Será avaliado na tabela 6 se essa correlação é significativa através do coeficiente de relação linear de Pearson.

Como se pode observar, há forte correlação positiva entre Delta PT e a eficácia absorptiva na faixa da luz visível.

DISCUSSÃO

A importância da proteção contra a luz visível decorre principalmente de recentes estudos que demonstram sua ação estimulando a pigmentação em pacientes melanocompetentes⁵ e, potencialmente, interferindo em dermatoses hiperpigmentares como o melasma e a hiperchromia pós-inflamatória.

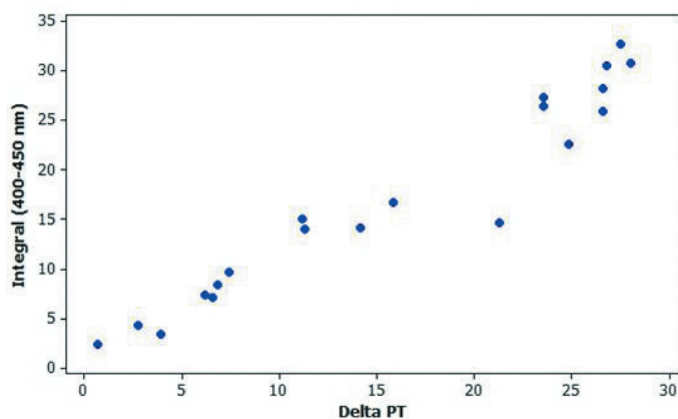


Gráfico 3: Gráfico de dispersão da integral de 400-450nm vs Delta L

Tabela 5: Coeficiente de relação linear de Pearson entre Delta L e Evis

Variáveis	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	VALOR P	CONCLUSÃO *
Delta L vs Integral 400-450nm	0,975	<0,001	Rejeita a hipótese**

* Nível de significância: 5%

** Hipótese: Não há correlação entre as variáveis

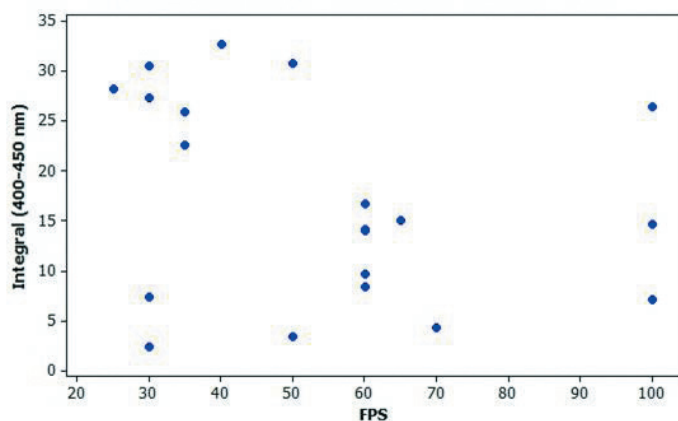


Gráfico 4: Gráfico de dispersão da integral de 400-450nm vs Delta L

Segundo a literatura, dentro da faixa de luz visível, a porção de menor comprimento de onda (e, portanto, mais energética) é a de maior ação fotobiológica.¹⁴ Essa faixa, também denominada Luz Azul, compreende comprimento de onda desde 400nm até 450nm.

A disponibilidade de fotoprotetores em bases coloridas ou tintas, para o tratamento e prevenção de dermatoses pigmentares, tem demonstrado ser opção efetiva dentro do arsenal terapêutico do dermatologista.

Tabela 6: Coeficiente de relação linear de Pearson entre Delta PT e Evis

Variáveis	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO	VALOR P	CONCLUSÃO *
Delta PT vs Integral 400-450nm	0,967	<0,001	Rejeita a hipótese**

* Nível de significância: 5%

** Hipótese: Não há correlação entre as variáveis

Não há descrição na literatura, entretanto, de métodos adequados para a quantificação desse efeito fotoprotetor particular.

Dos métodos disponíveis para quantificar esse efeito fotoprotetor, a avaliação espectrofotométrica da curva de absorção dentro da faixa de luz visível é o mais factível até o momento, visto que ainda não está determinada exatamente a evolução e os mecanismos fisiopatogênicos da pigmentação decorrente da luz visível.

O presente estudo avaliou 20 fotoprotetores, de diferentes formulações, brancos e coloridos, disponíveis no mercado brasileiro. Através de medidas espectrofotométricas e colorimétricas tentou-se identificar método confiável para quantificação da proteção desses produtos contra a luz visível, particularmente dentro da faixa de luz azul (400-450nm).

Os resultados demonstraram que o cálculo da eficácia absorptiva na faixa da luz visível (Evis), que pode ser definida como a integral do índice de absorção na faixa de 400 a 450nm, se apresenta como alternativa confiável para a identificação do efeito protetor dentro dessa específica faixa.

A medida apresentada conseguiu, dentro dos produtos avaliados, distinguir o efeito de produtos visualmente brancos e coloridos, pois todos os 13 coloridos apresentaram medidas superiores aos sete brancos.

Além disso, demonstrou-se que a medida de eficácia absorptiva na faixa da luz visível (Evis) tem forte relação com as características de cor e opacidade calculadas pelos índices colorimétricos Delta L e Delta PT. Esse dado reforça o conceito teórico de que os produtos de coloração mais opaca são mais efetivos na proteção contra a luz visível do que os produtos menos coloridos.

Por fim, os resultados demonstraram que o valor do fator de proteção solar (FPS) não tem relação direta com a proteção contra a luz visível. Dessa forma, a escolha de protetores solares com base apenas no valor do FPS dos produtos não infere, de maneira adequada, sua proteção contra os efeitos da luz visível.

CONCLUSÕES

O presente estudo foi capaz de demonstrar que o uso de medidas espectrofotométricas pode ser um importante parâmetro para a avaliação da eficácia fotoprotetora na faixa da luz visível de produtos fotoprotetores tópicos.

Os resultados demonstram que os produtos classificados como coloridos apresentam melhor eficácia absorptiva na faixa de luz visível se comparados aos produtos brancos.

Os dados ainda autorizam afirmar que a medida de eficácia absorptiva na faixa de luz visível (Evis) é a medida mais adequada para essa avaliação, pois permite distinguir a eficácia de produtos coloridos e brancos, além de ser capaz de ordenar o efeito fotoprotetor dos produtos coloridos.

Além disso, os dados apresentados demonstram que o valor do FPS não tem relação com a eficácia absorptiva na faixa da luz visível. Dessa forma, evidencia-se que, na escolha de fotoprotetores coloridos para proteção contra essa específica faixa da radiação solar, o médico prescritor não deve considerar o FPS único critério para a seleção, devendo também considerar informações acerca da eficácia fotoprotetora dentro da faixa de luz visível, particularmente a medida de eficácia absorptiva (Evis). ●

REFERÊNCIAS

1. Roelandts R. History of human photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 1-13.
2. Diffey BL, Kochevar IE. Basic Principles of Photobiology. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 15-27.
3. Kochevar IE, Taylor CR. Photophysics, photochemistry and Photobiology In: Freeberg, IM et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th Ed. New York: Mc Graw-Hill; 2003. p 1267-1283.
4. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IL, Lym HW. Effects of visible light on the skin. Photoch Photobiol, 2008; 84(2): 450-62.
5. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, Lim HW, Hamzavi IH. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. J Invest Dermatol. 2010;130(8):2092-7
6. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. J Am Acad Dermatol. 2003;48(1): 1-19.
7. Tuchinda C, Lim HW, Osterwalder U, Rougier A. Novel emerging sunscreen technologies. Dermatol Clin. 2006;24(1):105-17.
8. Fairhurst D, Mitchnick MA: Particulate Sun Blocks: General Principles In: Shaath NA. Sunscreens: Regulation and commercial development. 3rd edition. Boca Raton: T&F Informa; 2005. p 325.
9. Diffey BL, Faar PM. Sunscreen protection against UVB, UVA and blue light: an in vivo and in vitro comparison. Br J Dermatol. 1991; 124(3):258-63.
10. Kaye ET, Levin JA, Blank IH, Arndt KA, Anderson RR. Efficiency of opaque photoprotective agents in the visible light range. Arch Dermatol. 1991; 127(3): 351-5..
11. Schalka S, Reis VM. Sun protection factor: meaning and controversies. An Bras Dermatol. 2011;86(3):507-15.
12. Pitrard GE. EEMCO guidance for the assessment of skin colour. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1998;10(1):1-11.
13. Johnston W M, Ma T, Kienle BH. Translucency parameter of colorants for maxillofacial prosthesis. Int J Prosthodont. 1995; 8(1): 79-86.
14. Moseley H, Cameron H, MacLeod T, Clark C, Dawe R, Ferguson J. New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region. Br J Dermatol. 2011; 145(5):789-94.

Fatores nutricionais e resistência da haste capilar: estudo clínico piloto

Nutritional factors and resistance of the hair shaft: a pilot clinic study

RESUMO

Introdução: A integridade da haste capilar está comprometida em algumas genodermatoses, uso de citostáticos, além de traumas físico-químicos, como processamentos (alisamentos, tinturas, uso de secadores, etc.).

Objetivo: avaliar a possível melhora na resistência capilar após a ingestão de um suplemento alimentar

Métodos: pacientes com queixa de queda de cabelo por fratura, com cabelos virgens ou processados por tintura, tintura e alisamento ingeriram um suplemento vitamínico por 90 dias.

Resultados: Houve melhora clínica dos fios fraturados removidos pelo pull test e melhora da resistência e brilho do cabelo percebida pelas pacientes, estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Conclusões: há um impacto nutricional na manutenção da resistência do fio de cabelo e a suplementação nutricional pode melhorar a síntese das estruturas do fio.

Palavras-chave: suplementação alimentar; cabelo; tinturas para cabelo.

ABSTRACT

Introduction: The hair shaft's integrity can be compromised by the presence of some genodermatoses, with the use of cytostatic agents, and in physical-chemical traumas, such as straightening, dyeing, drying, etc.

Objective: To evaluate improvements in hair resistance after the ingestion of a dietary supplement.

Methods: Patients complaining of hair loss due to breakage, with virgin or processed hair (dyed, straightened, or dyed and straightened) ingested a vitamin supplement for 90 days.

Results: There was clinical improvement in damaged strands that were removed in the pull test, in addition to statistically significant increases in the strength and shine of the hair, as perceived by patients ($p < 0.05$).

Conclusions: Nutrition affects the maintenance of hair's resistance, and supplementation can improve the synthesis of the structures of the hair.

Keywords: supplementary feeding; hair; hair dyes.

INTRODUÇÃO

A haste do cabelo nada mais é do que o produto da ceratinização folicular, e sua integridade depende não só da qualidade da queratina sintetizada no folículo piloso, mas também das agressões externas que venha a sofrer.¹

A integridade da haste capilar está comprometida em algumas genodermatoses na, tricotilomania, e com o uso de citostáticos, além de traumas físico-químicos, sendo mais comuns os processamentos — alisamentos, permanentes, tinturas, uso de secadores, etc.²

O cabelo de pacientes com alterações da haste são secos e sem brilho; as alterações estruturais da haste capilar podem

Artigo Original

Autores:

Flávia Alvim Sant'Anna Addor¹
Vanessa de Melo Cardoso Pereira²
Felipe Fernandes de Abreu³
Silvana Lima da Silva⁴

¹ Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil; diretora técnica do laboratório de pesquisa clínica do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

² Farmacêutica bioquímica; gerente de pesquisa do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

³ Farmacêutico bioquímico; gerente de pesquisa do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

⁴ Estagiária de pesquisa clínica do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

Correspondência para:

Medcin Instituto da Pele
Dra. Flávia Alvim Sant'Anna Addor
Av. Dr. Carlos de Moraes Barros, 304
06023-110 – Osasco – SP
E-mail: flavia@medcinonline.com.br

Data de recebimento: 03/11/2011

Data de aprovação: 30/11/2011

Trabalho realizado no Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

Conflito de Interesses: Farmaquímica S/A forneceu o produto de estudo e financiou os demais custos de desenvolvimento do protocolo.

Suporte Financeiro: Farmaquímica S/A forneceu o produto de estudo e financiou os demais custos de desenvolvimento do protocolo.

cursar ou não com aumento da fragilidade. Anormalidades da haste capilar com aumento da fragilidade incluem moniletrix, pelos retorcidos e tricorrexe nodosa. Constituem característica em várias síndromes, incluindo a de Menkes e a de Bjornstad.

Condições nutricionais também podem interferir na resistência do fio.³

Entretanto, a queixa de fragilidade capilar – cabelos quebradiços, sem brilho – é relativamente comum no consultório dermatológico. O exame do couro cabeludo não revela alteração aparente, e o tricograma é normal. Porém, o *pull test* mostra fios quebrados.

A integridade da queratina da haste capilar está intimamente relacionada às condições nutricionais do indivíduo. Deficiências nutricionais podem levar a alterações no ritmo de crescimento, coloração do fio e também em suas propriedades mecânicas, como resistência ao trauma.⁴

A utilização de suplementação nutricional na alopecia é conduta comum em eflúvios telógenos por anemia ou outros distúrbios nutricionais (má absorção, dietas para emagrecimento, etc.⁵ mas não há estudos avaliando o impacto dessa medida na resistência capilar, reduzindo a queda de cabelo por fratura do fio.

O presente estudo pretende avaliar se a resistência da haste capilar se pode beneficiar significativamente da suplementação nutricional.

OBJETIVO

Verificar o eventual impacto de um suplemento nutricional denominado comercialmente Eximia Fortalice® (Farmoquímica S/A – São Paulo, Brasil) na melhora da resistência das fibras capilares, através da avaliação clínica e do paciente no tempo.

Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi submetido ao CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) e aprovado.

Logo após o convite todas as voluntárias receberam explicação detalhada sobre o estudo seguida da leitura do termo de consentimento livre e esclarecido aprovado no CEP. Todo o estudo foi documentado e conduzido em concordância com as normas internacionais de pesquisa para seres humanos (Declaração de Helsinque), com a Resolução 196/96 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares com a Instrução normativa n. 04 que rege as boas práticas clínicas.

MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo, aleatorizado, cego.

Foram convidadas 62 pacientes do sexo feminino, entre 35 e 65 anos com queixa de fragilidade capilar há mais de três meses, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, entre março e maio de 2011 no Laboratório de Pesquisa clínica do Serviço de Dermatologia do Medcin Instituto da Pele (Osasco, São Paulo).

A fragilidade capilar foi conceituada como a quebra dos fios durante a escovação ou qualquer manejo, como lavagem ou penteado.

De acordo com o relato das condições prévias dos cabelos – sem processamentos, processados com tintura ou processados com tintura e alisamento – as voluntárias formaram três grupos.

Todas as voluntárias foram submetidas a avaliação dermatológica com a finalidade de descartar doenças cutâneas ou sistêmicas que pudessem levar à fragilidade capilar ou mesmo alopecia por dermatoses do couro cabeludo; endocrinopatias; gestação e aleitamento. O uso de medicações que pudessem interferir na integridade dos fios de cabelo (antineoplásicos, corticosteroides) também foi pesquisado e considerado critério de exclusão.

Definidos os subgrupos das pacientes, para efeito de análise e após a assinatura do TCLE, foi aplicado um questionário subjetivo com os seguintes itens: resistência dos fios, perda de fios por quebra, brilho do cabelo e volume total de cabelo; foi também realizado o *pull test* (teste de tração por escovação padronizada), para a contagem de fios quebrados.

O *pull test* consistiu em três escovações em cada área, nos seguintes sentidos: da parietal direita para a occipital direita; da parietofrontal para a occipital média; e da parietal esquerda para a occipital esquerda, sempre na mesma direção totalizando nove escovações, com pente plástico padronizado (dentes de 3mm com espaço de 2mm entre eles), limpos com álcool 70% entre as coletas. Em seguida, os fios quebrados foram recolhidos para contagem.

A dose orientada do suplemento Eximia Fortalice® foi de um comprimido ao dia durante 90 dias; a combinação de nutrientes de cada comprimido está no quadro 1:

Avaliação estatística

Os tratamentos foram comparados em cada tempo experimental da avaliação através do teste T de *Student*.

RESULTADOS

Terminaram o estudo 60 pacientes, das quais 31% possuíam cabelo considerado virgem, 36% tinham o cabelo processado com tintura, e 33% processado com alisamento. Duas pacientes não retornaram para as avaliações por motivos não relacionados ao estudo.

Todas as pacientes retornaram em ambas as avaliações (T60 e T90), e nenhuma apresentou reação adversa constatada na avaliação clínica ou referida.

AValiação clínica

Nenhuma paciente referiu ou apresentou reação adversa. A ingestão do comprimido foi bem tolerada por 100% das pacientes.

Quadro 1: Composição do suplemento nutricional Eximia Fortalize®

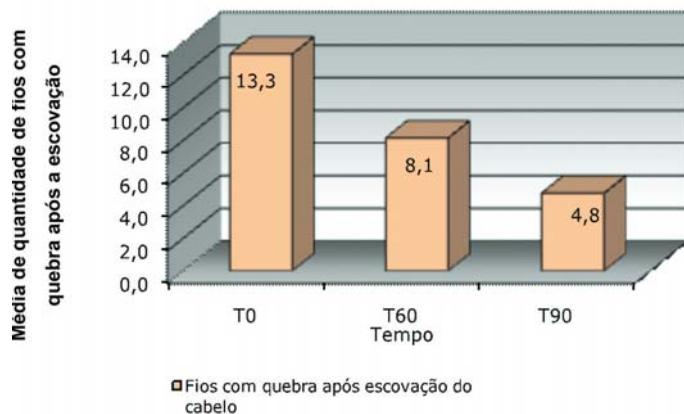
Componente	Dose
Pantetonato de cálcio (vitamina B5)	5mg
Magnésio	130mg
Ácido ascórbico (vitamina C)	45mg
Fumarato ferroso (Ferro)	7mg
Tocoferol (vitamina E)	10mg
Nicotinamida (vitamina A)	16mg
Óxido de zinco	3,5mg
Beta caroteno (vitamina A)	600mcg
Cianocobalamina (vitamina B12)	24mcg
Tiamina (vitamina B1)	1,2mcg
Coridrato de Piridoxina (vitamina B6)	1.3mcg
Riboflavina (vitamina B2)	1,3mcg
Ácido fólico	240mcg
Biotina	30mcg

Avaliação por pull test**Subgrupo 1: cabelos virgens**

O gráfico 1 mostra as médias do números de fios quebrados após a escovação do cabelo no início (T0), após 60 dias (T60) e no final do estudo (T90). A diminuição da média representa redução de fios quebrados nos tempos de avaliação estatisticamente significativa.

Subgrupo 2: cabelos processados com tintura

O gráfico 2 mostra as médias do números de fios quebrados após a escovação do cabelo no início (T0), após 60 dias de uso (T60) e no final do estudo (T90). Houve redução progressiva da média de fios quebrados, estatisticamente significativa, entre o início do estudo e a avaliação de 60 dias (T60).

**Gráfico 1:** Média de fios com quebra após escovação-Grupo 01* redução significativa: $p < 0,05$

Subgrupo 3: cabelos processados com tintura e alisamento

O gráfico 3 mostra as médias do número de fios quebrados após a escovação do cabelo no início (T0), após 60 dias de uso (T60) e no final do estudo (T90). Houve redução progressiva da média de fios quebrados, estatisticamente significativa, entre o início do estudo e a avaliação de 60 dias (T60).

Embora no grupo 1, sem processamentos (cabelos virgens), se observasse maior nível de melhora da resistência dos fios no *pull test*, não houve diferença significativa de resultados entre os grupos.

AValiação SUBJETIVA

A avaliação subjetiva foi realizada com o agrupamento das pacientes, já que não houve diferença nos resultados obtidos pelos grupos e todos obtiveram melhora no *pull test* ao longo do tempo, demonstrando melhora da resistência dos fios já após 60 dias de uso.

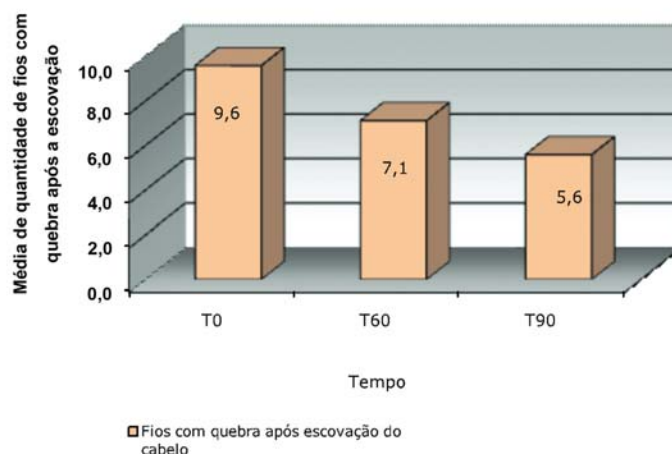
Nos gráficos 4,5 e 6 são apresentados os resultados da melhora percebida pelas pacientes ao longo do estudo, quanto a resistência e brilho dos fios, além da percepção de perda dos fios por quebra. O gráfico 7 representa a percepção da melhora de volume total de cabelo.

Foi também perguntado, ao final do estudo, sobre as características das cápsulas quanto à ingestão.

Odor: foi considerado adequado por 98% das pacientes, que o classificaram como inodoro (80%) ou indiferente (18%).

Sabor: foi considerado adequado por 100% das pacientes, que o classificaram como insípido (77%) e indiferente (23%).

Tamanho e facilidade de deglutição: o produto foi considerado de fácil deglutição por 59% das pacientes; difícil de deglutir.

**Gráfico 2:** Média de fios com quebra após escovação-Grupo 02* redução significativa: $p < 0,05$ ** redução não significativa $p = 0,22$

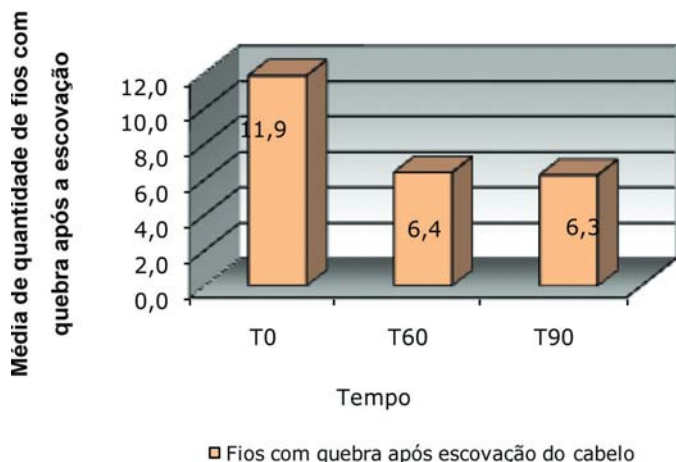


Gráfico 3: Média de fios com quebra após escovação-Grupo 03

* redução significativa $p < 0,005$ ** redução não significativa $p = 0,22$

DISCUSSÃO

A síntese da fibra capilar é processo proliferativo dinâmico, altamente influenciado pelo estado nutricional proteico e calórico. Crianças com *kwashiorkor* apresentam cabelos finos e ralos, com mudança da cor.^{6,7}

A carência de oligoelementos e proteínas também pode levar a alterações da síntese dos fios. Vitaminas do complexo B atuam como cofatores enzimáticos na síntese de queratina, e sua carência pode desencadear ou piorar quadros seborreicos com inflamação no couro cabeludo.

Deficiências de ferro e zinco ainda que subclínicas podem levar a alterações do aproveitamento de aminoácidos essenciais à síntese do fio. A carência de vitamina C leva também a alterações da estrutura capilar.⁸

Entretanto, há pouca evidência na literatura do impacto nutricional na resistência da fibra capilar.

Um artigo recente de Hawryluk e English ressalta o impacto nutricional em anormalidades do fio, em adolescentes.⁹

Provavelmente isso se deve ao fato de a maioria das distrofias dos pelos estar relacionada a doenças congênitas ou a traumas físico-químicos; cabe observar também a dificuldade de se avaliar o papel de cada nutriente e do tipo de dieta na integridade capilar.

Faz sentido, entretanto, a analogia com as unhas, quanto a estados carenciais, ainda que subclínicos (como a síndrome das unhas frágeis) que podem ter papel relevante nas propriedades mecânicas dos fios de cabelo.

A redução significativa de média de perda de fios no *pull test*, constatada em 100% das pacientes estudadas, corrobora essa hipótese. Os processamentos podem danificar a estrutura capilar que, evidentemente não pode ser recuperada; a melhora das condições nutricionais do fio novo sintetizado, no entanto, evidencia melhora.

A utilização do suplemento vitamínico aqui testado pelo período de três meses consecutivos confirmou incontestavelmente os achados de literatura: houve melhora significativa da

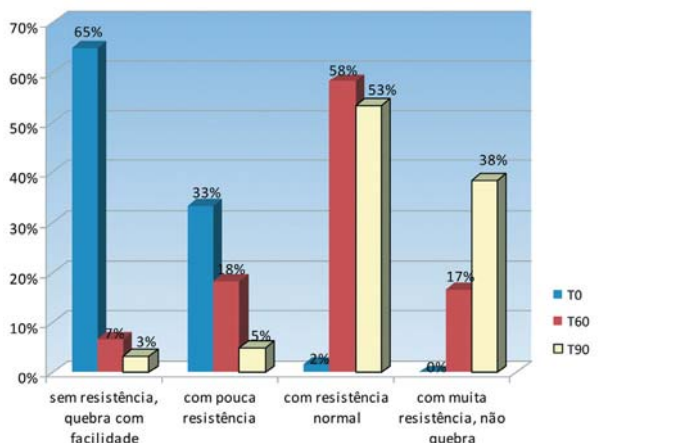


Gráfico 4: Percentual de pacientes com melhora na resistência nos tempos experimentais avaliados; quando comparado ao tempo inicial (T0).

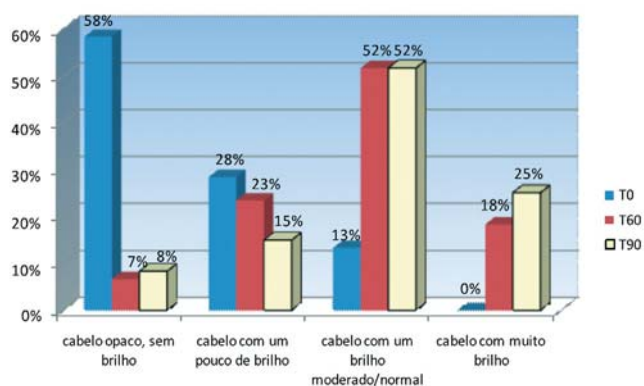


Gráfico 5: Percentual de pacientes com melhora do brilho dos cabelos nos tempos experimentais avaliados; quando comparado ao tempo inicial (T0).

resistência dos fios ($p < 0,05$): ao início do estudo, 98% das pacientes relatavam perda de fios por fratura; após três meses de uso do suplemento, apenas 8% mantinham a queixa. O brilho e o volume dos cabelos também obtiveram melhora clínica de maneira significativa ($p < 0,05$).

Subjetivamente, a melhora da resistência dos fios também ficou evidente: após dois meses de uso, 80% das voluntárias observaram melhora da resistência dos fios, percentual que se elevou para 85% ao final de três meses de uso.

A adesão ao tratamento foi facilitada pela comunidade posológica: o uso de apenas um comprimido diário foi muito bem tolerado pelas pacientes; nenhuma paciente relatou ou desenvolveu reação adversa constatada ou referida. Possivelmente as características do comprimido facilitaram a tolerabilidade e adesão, já que a maioria o considerou de tamanho, odor e sabor adequados.

O estado anterior dos cabelos não foi fator impeditivo para se constatar melhora significativa: não houve diferença estatisticamente significativa no grau de melhora observado nas

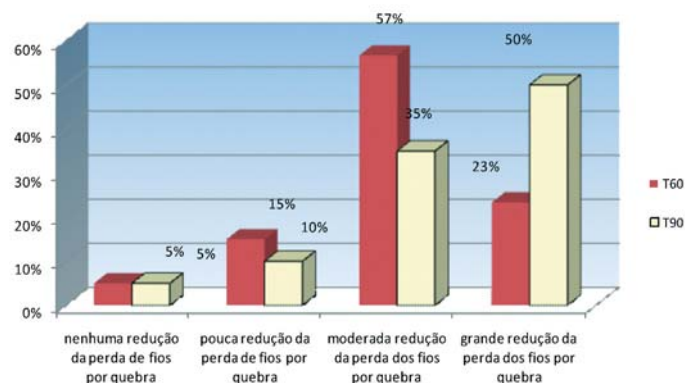


Gráfico 6: Percentual de pacientes com melhora na perda de fios por quebra nos tempos experimentais avaliados (T60 e T90).

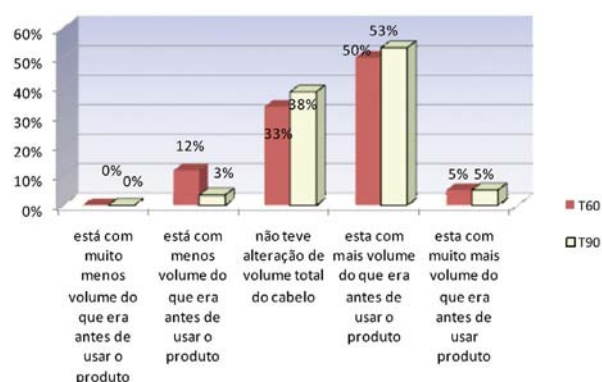


Gráfico 7: Avaliação das pacientes quanto a melhora do volume capilar nos tempos experimentais.

pacientes dos grupos de cabelos virgens, processados com tintura ou com tintura e alisamento.

Esse fato demonstra que o uso desse suplemento vitamínico pode ser benéfico para qualquer paciente, mesmo as que possuam danos maiores da haste.

CONCLUSÃO

Há evidências de que há um impacto nutricional na manutenção da resistência do fio de cabelo, e a suplementação com vitaminas e oligoelementos combinados utilizada (ácido fólico, biotina, vitaminas B1, B2, B3, B5, B6, B12, A, E, C, além dos minerais ferro, magnésio e zinco) pode melhorar as propriedades de resistência da fibra capilar. Esse fenômeno ocorre possivelmente pela melhora da síntese das estruturas do fio, reduzindo a queda por quebra nos tipos cabelos estudados. ●

REFERÊNCIAS

1. Archer, CB. Functions of the skin. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, editors. Textbook of dermatology. 5th ed. Blackwell: Orford;1992. p.125-155.
2. Lindelof B, Forslind Bo, Hedblad MA, Kaveus U. Human hair form. Arch Dermatol. 1988;124(6):1359-63.
3. Itin PH; Fistarol SK. Hair Shaft Abnormalities - Clues to Diagnosis and Treatment. Dermatolology. 2005;211(1):63-71.
4. Prendville JS, Manfredi LN. Skin signs of nutritional disorders. Semin Dermatol 1992;11(1):88-97.
5. Headington JT. Telogen Effluvium. Arch Dermatol. 1993; 129(3):356-63.
6. Ryan AS, Goldsmith LA. Nutrition and skin. Clin Dermatol. 1996;14:389.
7. McKenzie CA, Wakamatsu K, Hanchard NA, Forrester T, Ito S. Childhood malnutrition is associated with a reduction in the total melanin content of scalp hair. Br J Nutr. 2007;98(1):159-64.
8. Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. Clin Dermatol. 2010; 28(4):412-9.
9. Hawryluk EB, English JC. Female adolescent hair disorders. J Ped Gyn. 2009; 22(4): 271-81.

Melanoma desmoplástico

Desmoplastic melanoma

RESUMO

Descrito pela primeira vez em 1971 por Conley et al., o melanoma desmoplástico (MD) representa menos de 4% dos melanomas cutâneos. Trata-se de variante distinta e incomum, que se caracteriza por tumor fibroso de células fusiformes liberadoras de colágeno em matriz fibrosa. Seu diagnóstico é propenso a erro, principalmente por sua semelhança com outras neoplasias fibrosas. Em cerca de 600 casos descritos na literatura, observou-se apresentação clínica não pigmentada, profunda e de aspecto fibroso, associada à lesão precursora. Seu reconhecimento é de grande importância devido ao comportamento de caráter recidivante e à consequente necessidade de abordagem cirúrgica distinta.

Palavras-chave: melanoma; recidiva local de neoplasia; antígeno gp100 de melanoma; antígenos específicos de melanoma.

ABSTRACT

First described in 1971 by Conley and colleagues, desmoplastic melanomas represent less than 4% of cutaneous melanomas. It is a distinctive and uncommon variant characterized by a spindle cell fibrous tumor of collagen-forming cells, isolated by dense fibrous matrix. Desmoplastic melanomas are frequently misdiagnosed, mainly due to their similarity to other fibrous neoplasms. A review of about 600 reported cases unexpectedly revealed the pigmented clinical presentation of a deep and fibrous nodule that is classically associated with a precursor lesion. The ability to recognise this lesion's characteristics is very important, due to its recurrent behaviour and subsequent need for a specialized surgical approach.

Keywords: melanoma; neoplasm recurrence, local; gp100 melanoma antigen; melanoma-specific antigens.

Descrito pela primeira vez em 1971 por Conley et al., o melanoma desmoplástico (MD) representa menos de 4% dos melanomas cutâneos.^{1,2,3} Trata-se de variante distinta e incomum, que se caracteriza por tumor fibroso de células fusiformes produtoras ou liberadoras de colágeno isoladas em densa matriz fibrosa, apresentando muitas vezes neurotropismo, padrão de crescimento semelhante ao do neuroma e diferenciação neural, descrito também como fenômeno de transformação neural.^{1,4,5}

Atualmente, mais de 600 casos já foram relatados.¹ Seu diagnóstico é propenso a erro, principalmente por sua semelhança com outras neoplasias fibrosas.^{1,6} Entretanto é de grande importância seu reconhecimento devido ao comportamento particular e à necessidade de abordagem cirúrgica distinta.^{1,7}

A partir de sua primeira descrição em 1971, acumularam-se evidências de que o MD manifesta comportamento distinto ao de outras formas de melanoma, por apresentar caráter recidivante e frequente associação a alguma lesão precursora.^{1,2,3,8}

O mecanismo patogênico da doença permanece desconhecido, entretanto estudos ultraestruturais foram de grande con-

Educação Médica Continuada



Autores:

Francisco Macedo Paschoal¹
Vivien Lumi Yamada²
Mílvia Maria Simões e Silva Enokihara³
Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho⁴

¹ Professor-assistente da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

² Médica dermatologista – São Paulo (SP), Brasil.

³ Dermatopatologista colaboradora do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professor adjunto da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP); Regente do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Vivien Lumi Yamada
Rua Tomas Carvalhal, 598 ap121
04006 001 São Paulo SP
E-mail: viviyamada@yahoo.com

Data de recebimento: 30/06/2011

Data de aprovação: 19/02/2012

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

Conflitos de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Nenhum

tribuição para melhor esclarecimento da histogênese, devido a observação de pré-melanossomos em células fibroblasto simile. Além disso, há predominante positividade para proteína S-100 e outros antígenos de diferenciação melanocítica, como a Tirosinase, Melan-A, “Microphthalmia transcription factor” e gp100, o que embasa a teoria de diferenciação de melanócitos em fenótipo fibroblástico, conhecido como “fibroplasia adaptativa”.¹

Acredita-se que a desmoplasia se desenvolva da indução da síntese de colágeno por proliferação fibroblástica a partir da ação de citocinas tumorais, decorrente da interação entre tumor e matriz extracelular. Sabe-se porém que as próprias células do melanoma sintetizam colágeno e contribuem, assim, para a formação do estroma desmoplásico.¹

Estudo experimental sobre o crescimento de células de melanoma com desmoplasia a partir da injeção de linhagem de células de melanoma humano (UCT-Mel7) em camundongos mostra cinco estádios sucessivos: crescimento inicial limitado, estase, regressão, quiescência e progressão final com crescimento rápido e letal do tumor. Outro comportamento observado no estudo foi a relação inversa entre desmoplasia e velocidade de crescimento.^{5,8}

À microscopia eletrônica foi possível observar características semelhantes às de fibroblastos dos melanócitos fusiformes do MD. Exceto por isso, não existe achados ultraestruturais específicos.^{1,8}

No cômputo de aproximadamente 600 casos descritos na literatura, o MD prevalece em indivíduos do sexo masculino (de 64% a 67%), que apresentam fotodano crônico, entre 11 e 92 anos.^{1,6,9} A idade média descrita na literatura varia dos 59 aos 62,8 anos.^{1,5,9} Incide mais freqüência no segmento cefálico (de 41,5% a 75%), porém pode acometer até mucosas e regiões acrais.^{1,6,8,9}

O MD caracteriza-se clinicamente como nódulo, pápula ou placa de consistência firme aparentemente fibrosa, acometendo derme ou até subcutâneo.¹ Na maioria dos casos, a pigmentação é ausente (de 44,3% a 73%) e está associado a alguma lesão precursora, sendo essa, em 42% das vezes, o lentigo maligno.^{1,6,8,9}

Não é incomum o retardo ou mesmo o erro diagnóstico, uma vez que essa entidade apresenta características semelhantes às de outras lesões fibrosas. Sendo o carcinoma, o fibrossarcoma e o melanoma amelanótico, as patologias malignas de maior incidência entre os erros diagnósticos. Dentre as lesões de caráter benigno, estão a fibromatose, o dermatofibroma e o nevo melanocítico.^{1,6}

Essa particular variante do melanoma cutâneo se desenvolve na maioria das vezes associada à lesão precursora, fato que, em alguns estudos está associado a maior sobrevida (86%).⁸ Observa-se maior ocorrência de MD em melanoma do tipo lentiginoso, sendo mais freqüente o melanoma *in situ* que segue padrão de crescimento intraepidérmico lentiginoso como o lentigo maligno, em uma incidência que varia de 42 a 56% dos casos, contra os 4% de associação com os melanomas cutâneos em geral.^{1,2,6,8} Entre eles, descreve-se associação com o melanoma disseminativo superficial e o melanoma

lentiginoso acral em 2,7% dos casos.³ Em 15% a 20% dos casos relatados não se encontrou precursor associado e foi denominado fenômeno “de novo”.^{6,8} O fato de não se evidenciar lesão precursora pode ser devido a presença de ulceração ou regressão, ou mesmo, coleta inadequada de material para exame.⁸ Outra hipótese seria a histopatogênese ocorrer a partir de melanócito dérmico, célula derivada da crista neural ou do folículo piloso.¹⁰

Embora os aspectos dermatoscópicos do MD ainda não estejam devidamente estabelecidos, Debarbieux et al. descreveram recentemente as características encontradas na dermatoscopia de seis casos dessa variante.¹¹ Foi possível observar critérios para lesões melanocíticas em apenas 50% da amostra e coloração múltipla em cinco de seis lesões; 100% mostrou sinais de regressão semelhantes a cicatrizes, e 50% aspecto de pimenta salteada. Notou-se anormalidades nas estruturas vasculares indicativo de melanoma em cinco de seis lesões, vasos lineares irregulares em cinco de seis lesões, e área vermelho-leitosa em três de seis lesões. A presença de rede pigmentar foi vista exclusivamente na ocorrência de associação com as formas clássicas de melanoma, além da ausência de glóbulos e estrias, possivelmente devido à apresentação não pigmentada das lesões avaliadas. Os autores enfatizaram sinais de regressão, como áreas de aspecto cicatricial e de pimenta salteada, e padrões vasculares, como área vermelho-leitosa e vasos lineares irregulares como as principais características preditivas de MD.

As principais características anatomopatológicas observadas no MD foram fascículos de células fusiformes atípicas, que invadem derme e tecido subcutâneo, dispostos em variáveis padrão de desmoplasia, neurotropismo e diferenciação neural.⁸ Predominantemente róseo, evidencia estroma colagenoso e padrão infiltrativo difuso do tumor de células fusiformes, com expansão para septo fibroso subcutâneo. Frequentemente nota-se agregados intratumorais linfocitários densos, além de melanoma *in situ* superficialmente.¹

Entretanto, os MDs descritos na literatura apresentam amplo espectro quanto às características histológicas, variando de aspecto predominantemente fibroso a características schwannianas. Foi observado variável grau de densidade e atipia celular, podendo apresentar-se desde aspecto paucicelular típico de uma cicatriz até padrão sarcomatoso observado no melanoma pleomórfico fusiforme. Há também significativa heterogeneidade em relação à proporção de células fusiformes e epitelióide, além de variável componente fibroso.¹

Embora muitos autores tenham descrito essa forma distinta de melanoma, ainda não existe consenso quanto aos critérios diagnósticos. A entidade pode ser classificada em graus de acordo com a relação fibrocelular de sua composição (Grau 1: >50% fibroso, Grau 2: fibroso = celular, Grau 3: celular > fibroso).¹⁰ Na literatura observa-se estudos que diagnosticaram lesões com no mínimo um terço de comprometimento fibroso,⁹ ou 50% de desmoplasia.⁷ ou até mesmo qualquer grau de displasia.^{3,7,9} O comprometimento desmoplásico superior a 90% foi denominado “histologia pura” e associado a um melhor prognóstico.⁹

Foi proposto também a classificação do MD em puro ou combinado, definindo o último como aquele com acometimento inferior a 90% de desmoplasia, foco tumoral densamente celular sem fibrose, tendência a núcleo mais alargado, hiper Cromático, irregular e com maior índice de mitoses, correlacionando-se com menor sobrevida.^{6,12} Estudos mais recentes estabeleceram diferenças quanto ao maior acometimento de linfonodos nas apresentações combinadas (22% x 0%).¹³

Também foi descrita variante mixoide do MD, distinta pela presença de material mixoide no estroma fibroso.¹⁴ A deposição de mucina, nesses casos, foi associada a pior prognóstico.^{1,10} Assim como a variante neurotrópica do MD, que apresenta padrão de crescimento semelhante ao do neuroma, tendendo a infiltração de nervos periféricos, denominada melanoma desmoplástico neurotrópico (MDN), mostrou comportamento mais agressivo.^{4,10,14}

É de grande importância enfatizar que nem todo melanoma neurotrópico é, necessariamente, desmoplástico,¹ fato que questiona a real agressividade do MDN, uma vez que ele é diagnosticado acompanhado ou não do componente desmoplástico e em diferentes padrões de acometimento neural, podendo limitar-se à invasão de um único foco perineural, apresentar diferenciação schwanniana e se estender à transformação neural.^{3,5}

A respeito dos parâmetros histológicos associados, os MDs se apresentam ao diagnóstico, na maioria dos casos, com mais de 1 mm de espessura, alcançando média de 2,5 a 6,5 mm.^{2,6,8,9,15} Quanto à profundidade de invasão, acometem em geral a derme reticular, sendo 89% a 98% deles classificados como Clark IV-V.^{2,6,8,9} A ulceração está presente em 18% a 20% dos casos, e comumente observa-se infiltrado linfocitário de padrão malhado.^{2,4,8,9} A presença de ambos os critérios foi associada a pior prognóstico.⁸ O envolvimento endo ou perineural foi encontrado em 30% a 40% dos pacientes estudados.^{6,9} A regressão, determinada por fibrose de derme papilar, ectasia de vasos e espessamento epidérmico, foi vista em 15% dos casos.⁸ E, em relação ao número de mitoses encontradas, há séries onde mais da metade dos casos estudados apresentaram mais de uma mitose por campo, o que foi apontado como critério de pior prognóstico.⁸

O MD apresenta perfil imuno-histoquímico positivo para diversos anticorpos, entre eles a proteína S100. Embora não específica de entidade, está presente em 100% dos estudos. Outro antígeno de alta sensibilidade estudado mais recentemente, foi o antígeno de alto peso molecular associado ao melanoma (HMW-MMA), reagente em mais de 85% dos casos de MD.¹³ Em geral, mostra-se negativo para os demais antígenos de diferenciação melanocítica, como HMB45, Gp100, Melan-A/Mart-1, Tirosinase e "Microphthalmia transcription factor". Reage com menor frequência a SMA, Desminina, Fator XIIIa, Laminina e Colágeno tipo IV¹ e, particularmente na variante neurotrópica do MD, encontra-se reatividade com a vimentina, enolase neuroespecífica e EMA, ilustrando a diferenciação neural sugerida pela histologia.⁸ O antígeno associado a melanoma de alto peso molecular apresenta maior sensibilidade do que o HMB-45 e Mart-1, além de detectar metástases ocultas.¹³

O tratamento é essencialmente cirúrgico e consiste na exérese da lesão o mais precocemente possível. Devido ao comportamento mais invasivo, particularmente dos subtipos neurotrópicos, é aconselhável que se realize a exérese com margem mínima de 1cm, idealizando alcançar 2cm (OR 2:1).²

A radioterapia têm sido estudada como adjuvante à abordagem cirúrgica, com o intuito de redução de recidivas locais.¹⁶ Devido à incidência reduzida do acometimento de linfonodos nessa particular entidade, o acompanhamento clínico e a realização de biópsia de linfonodo sentinela (BLN) parecem apropriados, muito embora tenha sido proposta a realização de mapeamento e BLN em todos os pacientes com Breslow superior a 1mm, Clark maior que IV ou com apresentação ulcerada, mesmo não havendo evidências clínicas de acometimento de linfonodos.^{2,3}

Há controvérsias a respeito do prognóstico do MD, tanto pela heterogeneidade do grau de desmoplasia no diagnóstico quanto pela necessidade de maior adequação na metodologia de estudos comparativos. A princípio, tratava-se de patologia com menores índices de sobrevida e comportamento mais agressivo do que outros tipos de melanoma.^{3,17} A partir de 1988, três estudos demonstraram melhor prognóstico dos melanomas associados à desmoplasia, uma vez que foram comparados a outros tipos de melanoma de espessura similar.^{8,10,18} No entanto, uma extensa série de 280 pacientes foi analisada, não evidenciando diferença estatisticamente significativa na sobrevida em cinco anos entre os melanomas (de 68% a 79%) e aqueles associados à desmoplasia (de 75,2% a 90%).⁶ Aparentemente, são os casos de MD com índice de Breslow elevado, maior que 5 mm, que apresentam tal superioridade prognóstica.¹⁸

Alguns parâmetros histológicos, como espessura da lesão ($p=0.012$), presença de ulceração, taxa de mitose superior a 6HPF ($p<0.001$), ocorrência de regressão e presença de infiltrado linfocitário, foram associados a pior prognóstico.¹⁹ Foi observado que lesões com espessura maior que 6,98mm apresentaram maior incidência de metástases viscerais, as maiores que 5,42mm foram freqüentemente associadas a recidivas, e aquelas menores que 3,37mm se mantiveram livres de doença.²⁰

Em geral, relata-se maior índice de recidivas locais entre os MD, muito embora a maioria das séries analisadas não fizessem distinção entre persistência do tumor, que consiste na recorrência do tumor em derme ou tecido subcutâneo após a exérese da lesão primária com margens não comprometidas, ou metástase cutânea.¹⁸ De qualquer maneira, a taxa de recidiva local descrita na literatura atual varia de 11% a 49%, muito superior aos 3,2% de outros melanomas.^{1,6} Além disso, foi visto maior incidência de recidivas entre os subtipos neurotrópicos (20%) em comparação aos MD (6,8%), o que poderia ser justificado pela freqüente invasão neural dos MD, que acaba por determinar dificuldades na extirpação completa desses tumores.^{3,21}

Histologicamente, a recidiva local se apresenta como tumor dérmico ou subcutâneo, que pode ser confundido com lesão cicatricial ou até com sarcoma, muitas vezes com comprometimento neural e angiotropismo.²² O padrão citológico da recidiva pode ser semelhante ao do tumor primário, embora

muitas vezes se apresente mais pleomórfico, de padrão sarcomatoso.¹ E pode-se observar aparecimento mais precoce das recidivas nos casos de MD, ocorrendo em 78,2% das vezes antes de 24 meses.^{6,23}

Há concordância quanto a menores taxas de envolvimento de linfonodos nos casos de MD (de 9% a 42%), comparados aos outros tipos de melanoma (47%).^{1,2,4,5,6,8,15} No estágio III, ocorre 4% dos MD, contra 20% dos casos nos outros tipos de melanoma.⁶

Aparentemente, as metástases a distância compreendem em torno de 26% dos casos dos MD, sendo o pulmão o órgão mais frequentemente atingido (de 4% a 57%).^{1,2,8}

Embora ainda haja muitas controvérsias a respeito do MD, é possível de fato notar uma distinção de comportamento dessa incomum variante do melanoma de difícil diagnóstico histopatológico, exigindo assim, a necessidade de uma abordagem terapêutica diferenciada das outras formas de melanoma. ●

REFERÊNCIAS

1. Busan KJ. Cutaneous Desmoplastic melanoma. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(2):92-102.
2. Su LD, Fullen DR, Lowe L, Wang TS, Schwartz JL, Cimmino VM, et al. Desmoplastic and neurotropic melanoma. Analysis of 33 patients with lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Cancer*. 2004;100(3):598-604.
3. Conley J, Lattes R, Orr W. Desmoplastic malignant melanoma (a rare variant of spindle cell melanoma). *Cancer*. 1971;28(4):914-936.
4. Reed JG, Leonard DD. Neurotropic melanoma: a variant of desmoplastic melanoma. *Am J Surg Pathol*. 1979;3:301-311.
5. Smithers BM, McLeod GR, Little JH. Desmoplastic melanoma: patterns of recurrence. *World J Surg*. 1992;16(2):186-90.
6. Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF. Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma. *Cancer*. 1998;83:1128-35.
7. McCarthy SW, Scolyer R, Palmer AA. Desmoplastic melanoma: a diagnostic trap for the unwary. *Pathology*. 2004;36(5):445-51.
8. Carlson JA, Dickersin GR, Sober AJ, Barnhill RL. Desmoplastic neurotropic melanoma. A clinicopathologic analysis of 28 cases. *Cancer*. 1995;75(2):478-94.
9. Busam KJ, Mujumdar U, Hummer AJ, Nobrega J, Hawkins WG, Coit DG, et al. Cutaneous desmoplastic melanoma. Reappraisal of morphologic heterogeneity and prognostic factors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(11):1518-25.
10. Skelton HG, Smith KJ, Laskin WB, McCarthy WF, Gagnier JM, Graham JH, et al. Desmoplastic malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(5 pt 1):717-25.
11. Debarbieux S, Ronger-Salve S, Dalle S, Balme B, Thomas L. Dermoscopy of desmoplastic melanoma: report of six cases. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):360-3.
12. George E, McClain SE, Slingluff CL, Polissar NL, Patterson JW. Subclassification of desmoplastic melanoma: pure and mixed variants have significantly different capacities for lymph node metastasis. *J Cutan Pathol*. 2009;36(4):425-32.
13. Goto Y, Arigami T, Murali R, Scolyer RA, Tanemura A, Takata M, et al. High molecular weight-melanoma-associated antigen as a biomarker of desmoplastic melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;23(1):137-40.
14. Jain S, Allen PW. Desmoplastic malignant melanoma and its variants. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(5):358-73.
15. Jaroszewski DE, Pockaj BA, DiGaudio DJ, Bite U. The clinical behavior of desmoplastic melanoma. *Am J Surg*. 2001;182(6):590-595.
16. Foote MC, Burmeister B, Burmeister E, Baley G, Smithers M. Desmoplastic melanoma: The role of radiotherapy in improving local control. *ANZ J Surg*. 2008;78(4):273-76.
17. Egbert E, Kempson R, Sagebiel R. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathologic study of 25 cases. *Cancer*. 1988;62(9):2033-41.
18. Spatz A, Shaw HM, Crotty KA, Thompson JF, McCarthy SW. Analysis of histopathologic features associated with prolonged survival of 10 years or more for patients with thick melanomas (5 mm). *Histopathology*. 1998;33(5):406-13.
19. Kay PA, Pinheiro AD, Lohse CM, Pankratz VS, Olsen KD, Lewis JE, et al. Desmoplastic melanoma of the head and neck: histopathology and immunohistochemical study of 28 cases. *Int J Surg Pathol*. 2004;12(1):17-24.
20. Payne WG, Kearney R, Wells K, Blue M, Walusimbi M, Mosiello G, et al. Desmoplastic melanoma. *Am Surg*. 2001;67(10):1004-6.
21. Schendrik I, Silvers DN. Desmoplastic and Desmoplastica neurotropic melanoma. *Cancer*. 1999;85(11):2491-2.
22. Anstey A, McKee P, Jones EW. Desmoplastic malignant melanoma: a clinicopathological study of 25 cases. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):359-71.
23. Devaraj VS, Moss AL, Briggs JC. Desmoplastic melanoma: a clinicopathological review. *Br J Plast Surg*. 1992;45:595-98.

Perguntas para educação médica continuada - EMCD

1) O melanoma desmoplásico apresenta de regra as seguintes características com exceção de:

- a) tumor fibroso.
- b) presença de células fusiformes produtoras ou liberadoras de colágeno.
- c) neurotropismo, com padrão de crescimento semelhante ao neuroma.
- d) hiperpigmentação.
- e) fenômeno de transformação neural.

2) Geralmente o MD se desenvolve em:

- a) áreas de fotodano crônico.
- b) regiões palmoplantares.
- c) mucosa genital ou anal.
- d) membros inferiores.
- e) couro cabeludo.

3) O mecanismo patogênico do MD fundamenta-se nas seguintes observações com exceção de:

- a) presença de pré-melanossomos em fibroblastos.
- b) positividade para proteína S-100 e outros antígenos de diferenciação melanocítica.
- c) diferenciação de melanócitos em fenótipo fibroblástico.
- d) indução da síntese de colágeno por proliferação fibroblástica.
- e) síntese de colágeno pelas próprias células do melanoma.

4) Qual lesão precursora está com maior frequência associada ao MD?

- a) Melanoma extensivo superficial.
- b) Lentigo maligno.
- c) Melanoma acral lentiginoso.
- d) Nevo melanocítico atípico.
- e) Melanose primária adquirida.

5) Qual das alternativas abaixo não é comumente observada na histopatologia do MD?

- a) Fascículos de células fusiformes atípicas.
- b) Variáveis-padrão de desmoplasia, neurotropismo e diferenciação neural.
- c) Estroma colagenoso.
- d) Invasão de derme e tecido subcutâneo.
- e) Células inflamatórias isoladas e dispersas.

6) Qual antígeno apresenta maior sensibilidade no perfil imuno-histoquímico do MD?

- a) Proteína S100.
- b) HMB45.
- c) HMW-MMA.
- d) Tirosinase.
- e) Melan-A/Mart-1.

7) Qual dos aspectos citados apresenta menor importância no planejamento cirúrgico do MD?

- a) Comportamento mais invasivo, particularmente dos subtipos neurotróficos.
- b) Menores taxas de envolvimento de linfonodos.
- c) Localização habitual na cabeça e no pescoço.
- d) Espessura tumoral.
- e) Maior índice de recidivas locais.

8) O órgão mais frequentemente atingido na ocorrência de metástases a distância no MD é:

- a) fígado.
- b) pulmão.
- c) osso.
- d) sistema nervoso central.
- e) rim.

9) Das características dermatoscópicas qual a menos frequente nas descrições de MD?

- a) Sinais de regressão semelhante a cicatriz.
- b) Aspecto de pimenta salteada.
- c) Vasos lineares irregulares.
- d) Áreas vermelho-leitosas.
- e) Rede pigmentar atípica.

10) Podemos citar como diagnóstico diferencial do MD as seguintes entidades com exceção de:

- a) fibrossarcoma.
- b) sarcoma de Kaposi.
- c) melanoma amelanótico.
- d) fibromatose.
- e) dermatofibroma.

Gabarito

Entendendo a alopecia androgenética 2011;3(4):329-37.

1 d 2 c 3 b 4 b 5 c 6 d 7 b 8 c 9 d 10 c

As respostas devem ser encaminhadas diretamente pelo site www.surgicalcosmetic.org.br.

A data limite para responder ao questionário constará por e-mail que será encaminhado com o link direto para acessar a revista.

Artigo de revisão

Autores:

Adilson Costa¹
 Caroline Romanelli T. Alves²
 Elisângela Samartin Pegas Pereira³
 Fernanda André Martins Cruz⁴
 Maria Carolina Fidelis⁵
 Rafaela Marega Frigerio⁶
 Suelen Montagner⁷
 Vanessa L. S. de Medeiros⁸

¹ Chefe do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil; Coordenador dos ambulatórios de acne, cosmética, dermatologia na gravidez, vitiligo e pesquisa clínica em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

² Coordenadora dos ambulatórios de cabelos e unhas, dermatoses bolhosas, dermatite atópica e dermatite de contato do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

³ Coordenadora dos ambulatórios de fototerapia, urticária e hanseníase do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

⁴ Dermatologista, ex-aperfeiçoanda de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil; médica assistente do Serviço de Dermatologia da Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto (FMUSP/RP) - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁵ Aperfeiçoanda de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

⁶ Dermatologista, ex-residente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil; Professora de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Catanduva (FAMECA) - Catanduva (SP), Brasil.

⁷ Aperfeiçoanda de Dermatologia no Serviço de Dermatologia da Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto (FMUSP/RP) - Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁸ Dermatologista, ex-aperfeiçoanda de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil; Professora-substituta de Dermatologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Recife (PE), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Adilson Costa
 Rua Original, 219 - Vila Madalena
 05435-050 São Paulo - SP
 Tel.: (11) 3034-1170
 E-mail: adilson_costa@hotmail.com

Recebido em: 20/08/2011

Aprovado em: 01/02/2012

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) - Campinas (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum
 Suporte financeiro: Nenhum

Lipodistrofia ginoide e terapêutica clínica: análise crítica das publicações científicas disponíveis

Gynoid lipodystrophy and clinical therapy: a critical analysis of scientific papers

RESUMO

A lipodistrofia ginoide (celulite) é dermatose inestética comum que aflige muitas mulheres ao redor do mundo. Dependendo da intensidade do quadro estabelecido, essa condição pode ser responsável por relevantes distúrbios psicossociais. Na prática clínica, muitas formas terapêuticas já foram tentadas; muitas foram colocadas no cenário das terapêuticas proscritas não só por sua ineficiência terapêutica, mas também pelo risco que impõem à saúde do paciente. Outras, ainda em voga, têm fragilidades científicas que não sustentam sua utilização; no panorama médico atual, encaramos, também, as promessas dos aparelhos médicos, sendo poucos os que realmente apresentam substrato científico de sustentação. Este artigo faz ampla revisão da literatura médica, analisando estudos presentes na literatura científica, tentando fornecer ao leitor argumentos que possam embasá-lo na indicação de uma dada terapêutica em detrimento de outra, a fim de confortá-lo no discurso clínico de resultados junto ao paciente portador de tal enfermidade.

Palavras-chave: celulite; lipodistrofia; tecido adiposo.

ABSTRACT

Gynoid lipodystrophy (cellulite) is a common, unattractive dermatosis that affects many women around the world. Depending on the severity of the appearance, the condition may cause important psychosocial disorders. Many therapies have been clinically tested, and many have been proscribed, not only for their therapeutic inefficiency, but also for their risk to patients' health. Other treatments, notwithstanding their weak scientific basis, are still in vogue. Medical devices, few of which are backed by actual scientific evidence, also currently claim to help treat this condition. This paper provides an extensive scientific literature review and analysis, and aims to help dermatologists decide what specific therapies to recommend and provide assurances regarding the clinical rationale of results when treating patients with this condition.

Keywords: cellulitis; lipodystrophy; adipose tissue.

INTRODUÇÃO

Lipodistrofia ginoide (LG) tem o termo “celulite” como sinônimo leigo mais usual, o qual foi originário da literatura médica francesa.¹ Trata-se de dermatose comum, fisiológica e indesejável, cuja etiologia e manejo são objetos de debates e representam preocupação cosmética importante.¹

LG afeta de 85% a 98% das mulheres de todas as raças após o início da puberdade, sugerindo componente hormonal em sua patogenia.¹ Apesar de sua alta prevalência, há poucos estudos científicos sobre a fisiopatologia da LG, dificultando, assim, decisão terapêutica acertada a sua abordagem.¹

Pode ocorrer em qualquer área da superfície corporal que contenha tecido subcutâneo adiposo, sendo as áreas mais suscetíveis as regiões superior e posterior das coxas e nádegas. De forma rara, pode ser encontrada também nas mamas, região inferior do abdome e nuca.¹

Nurnberger-Muller propôs uma escala classificada em graus:²

Estádio zero: não evidenciada nas posições de pé e deitada. À dermoexpressão observam-se “dobras e sulcos”, mas não há aparência de “colchão”.

Estádio 1: não evidenciada nas posições de pé ou deitada, mas à dermoexpressão revela aparência de “colchão”.

Estádio 2: evidenciada espontaneamente na posição de pé e não na deitada.

Estádio 3: evidenciada espontaneamente nas posições de pé e deitada.

As principais hipóteses que pretendem explicar a fisiopatologia da LG incluem: arquitetura da pele, alteração dos septos do tecido conjuntivo, alterações vasculares e fatores inflamatórios.¹

Através da ressonância magnética, observa-se que 96,7% das áreas glúteas com depressões causadas pela LG apresentam septos fibrosos, perpendiculares à superfície da pele; a maioria é ramificada. Sua espessura é, em média, duas vezes maior que na área sem LG.²

Numerosas terapias têm sido publicadas e empregadas no tratamento da LG. Apesar da multiplicidade de modalidades terapêuticas, há na literatura científica evidências de que esses tratamentos são benéficos, porém, na realidade, muitas dessas evidências são subjetivas e baseadas na experiência médica individual ou na resposta de satisfação dos pacientes; há, ainda, os vícios metodológicos empregados em muitos dos estudos.^{1,3}

À luz dessas respostas científicas disparatadas, este artigo pretende realizar uma análise crítica dos estudos terapêuticos publicados na literatura médica internacional com relação à abordagem da LG.

Terapias tópicas

Muitos tratamentos tópicos têm sido citados como efetivos na redução da LG, porém poucos avaliam cada princípio ativo separadamente e têm desenhos clínicos adequados. Sendo assim, acabam não atingindo validação científica.

Substâncias relatadas na literatura como benéficas na abordagem da LG:

Retinol

Kligman e cols. compararam creme à base de retinol, aplicado duas vezes ao dia, durante seis meses, em uma coxa, *versus* placebo, na outra coxa. Do total de 20 pacientes, 13 reportaram melhora significativa no local tratado com retinol, e houve concordância com a opinião dos médicos avaliadores.⁴ A melhora foi atribuída a aumento da espessura da derme, melhora no fluxo sanguíneo e redução da gordura dérmica.^{4,5}

Em outro trabalho foram incluídas 14 mulheres (de 26 a 44 anos) que iriam realizar lipoaspiração para LG leve a moderada.⁶ Antes do procedimento utilizaram, durante seis meses, em uma das coxas (face posterior), creme à base de retinol estabilizado, uma vez ao dia, e, na outra coxa, hidratante comum. Após o período de uso, houve aumento de elasticidade da pele na região tratada com o retinol em 10,7%, enquanto a viscosidade decresceu em 15,8%. Não houve melhora do aspecto de casca de laranja da pele. Na avaliação histológica, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Na área tratada com retinol, entretanto, houve aumento de duas a cinco vezes no número de dendrócitos fator XIIIa⁺ (controlador da síntese e degradação de colágeno) e em sua relação com o CD4+, tanto na derme quanto nos septos fibrosos da hipoderme.⁵ Provavelmente essas alterações melhoraram as tensões de repouso dentro da pele, o que, por sua vez, tornaria sua superfície mais suave.⁶

Ambos os trabalhos apresentaram estruturação adequada, utilizaram como controle área contralateral do próprio paciente e estudaram formulações de retinol puro sem outras substâncias, o que tornam os resultados mais confiáveis e reprodutíveis na prática. O segundo trabalho realizou estudo histológico que não apresentou diferença estatística entre os grupos, o que pode ser atribuído ao caráter multifatorial da LG; entretanto, sendo o objetivo do retinol aumentar a espessura dos septos e da derme, as alterações nos dendrócitos reguladores do colágeno dérmico, exatamente nesses locais, pode ser prenúncio de que essa substância tem atuação na microestrutura dérmica em que é aplicada.

Como crítica a ambos os estudos, o curto tempo de seguimento não permite afirmar se a melhora é sustentada e se o uso prolongado (além de seis meses) causaria aumento nas respostas clínica e histológica de forma mais significativa.

Metilxantinas

As metilxantinas pertencem a uma das categorias que têm seu mecanismo de ação citado na abordagem da LG. São obtidas de extratos botânicos, sendo a cafeína, a teobromina e a teofilina as de melhor aproveitamento.⁶ Supostamente, as metilxantinas penetrariam até o subcutâneo, onde causariam lipólise, reduzindo as células gordurosas, desfazendo os nódulos de gordura.⁷

Collis e cols.⁷ estudaram durante 12 semanas pacientes com LG. Uma combinação de aminofilina 2% e ácido glicólico 10% foi comparada com placebo, usados duas vezes ao dia.

Dessas pacientes (n = 17), três perceberam, na análise subjetiva, que houve melhora clínica com o uso do produto ativo.⁷ Apesar do desenho adequado, a adição de ácido glicólico confundiu o real objetivo do trabalho: capturar o benefício do

uso da aminofilina na abordagem da LG. Embora não tenha ocorrido resposta adicional, esse alfa-hidroxiácido poderia interferir na avaliação, caso essa melhora fosse evidente. Concluiu-se, então, que nenhuma das substâncias dessa terapia foi eficaz na melhora do aspecto da pele. Outros autores também não encontraram respostas clínicas favoráveis com o uso da aminofilina na abordagem da LG.^{7,8}

A metilxantina mais utilizada é a cafeína; ainda assim, existem poucos trabalhos com desenhos adequados avaliando sua eficácia isoladamente, repetindo as mesmas falhas metodológicas verificadas em outros estudos.

Em um destes trabalhos, observou-se o microrrelevo cutâneo pelo método de imagem espectral ortogonal polarizada. Nele, avaliaram-se a densidade capilar funcional, o diâmetro da papila dérmica, o diâmetro dos capilares, o diâmetro de coxas e quadris, a influência do tabagismo, o consumo de álcool e a atividade física das voluntárias.⁹ Após um mês de tratamento com produto contendo 7% de cafeína, houve diminuição significativa da circunferência das coxas em 80% e dos quadris em 67,7% das pacientes. Contudo, os parâmetros microscópicos não apresentaram alterações. Com isso, os autores consideraram que a redução não foi relacionada à modificação de estilo de vida, mas, sim, ao uso do princípio ativo.⁹

Esse trabalho buscou avaliação objetiva através do método de imagem e das medidas métricas de coxas e quadris, sendo evidente a melhora após o tratamento. No entanto, as várias medidas terapêuticas concomitantes instituídas no estudo impedem a atribuição da melhora exclusivamente ao creme de cafeína.

Outro autor avaliou a eficácia de um produto contendo retinol, cafeína, extrato de ruscogenina e álcool, em estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, com 46 mulheres. Todas apresentavam LG leve a moderada nas coxas e IMC entre 20-25. No placebo, foi mantido somente o álcool para simular a sensação cosmética na aplicação. O produto foi aplicado duas vezes ao dia durante três meses, em uma coxa, e, na outra, o placebo. As avaliações foram realizadas antes da primeira aplicação e após 28, 56 e 84 dias.¹⁰ Utilizaram-se métodos objetivos não invasivos de captação de resposta clínica: para microrrelevo cutâneo, usou-se análise digital; para estruturas dermo-hipodérmicas, ultrassom 3D de 20mHz; para propriedades mecânicas da pele, cutometria; para fluxometria cutânea, o laser doppler.¹⁰

Das respostas possíveis, só se observou melhora do microrrelevo cutâneo, apresentando redução de 53,1% no aspecto de casca de laranja no 84º dia, *versus* 14% do placebo.¹⁰ Os autores explicaram a não relevância estatística nos achados entre o produto e o placebo devido aos movimentos circulares utilizados para aplicação tópica, que exercem ação positiva na LG, acelerando a circulação sanguínea e prevenindo a fibroesclerose adiposa, talvez, por liberação de noradrenalina, induzindo mudança qualitativa nos ácidos graxos não esterificados.¹⁰

Com base nisso, conclui-se que as várias substâncias associadas só têm benefício sobre o microrrelevo cutâneo. Infere-se que ações mecânicas, como a massagem, devem ser instituídas em todos os tratamentos por apresentarem benefício isolado. Com isso, mais uma vez, a mistura de diferentes extratos não torna pos-

sível a análise isolada dos princípios ativos. Como o retinol é o único que apresenta trabalhos nos quais é avaliado como monoterapia, com repostas possivelmente positivas, pode-se postular que essa melhora seja somente decorrente dessa substância.

Mesoterapia

Na Europa, é método popular no tratamento da LG. Consiste na administração de injeções intradérmicas, contendo uma variedade de soluções, com o objetivo de estimular a lipólise, causar redução local de gordura e melhorar a aparência da celulite.¹¹

Em ensaio, *in vitro*, com gordura humana, tentou-se constatar a lipólise através da geração do glicerol, empregando-se substâncias muito usadas nas combinações mesoterápicas lipolíticas: isoproterenol, aminofilina, yombina e melilotus,¹¹ que, usadas isoladamente, apresentaram estímulo maior da lipólise em comparação ao controle. A adição da aminofilina ao melilotus e ao isoproterenol revelou aumento significativo na lipólise em relação ao uso isolado desses agentes. Já a adição de lidocaína na combinação de isoproterenol, aminofilina e yombina inibiu a lipólise.¹¹

Achado interessante desse estudo foi a demonstração da inibição da lipólise por anestésicos tópicos, uma vez que quase todas as soluções mesoterápicas têm incluídas, rotineiramente, procaina, lidocaína ou alguma outra substância anestésica local. Existem na literatura médica indícios de que anestésicos locais inibem lipólise em células de gordura humana.¹¹

É importante ressaltar que os resultados nele apresentados foram obtidos de um estudo *in vitro*, podendo não corresponder aos resultados clínicos. O trabalho comprova efeito lipolítico das substâncias testadas e demonstra que a associação entre elas revela melhores resultados.¹¹

No Brasil, a mesoterapia na abordagem da LG foi empregada com o uso de fosfatidilcolina, de forma *off-label*. Contudo, desde 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou resolução que determina a suspensão de importação, distribuição, comércio e uso, em todo o território nacional brasileiro, desse medicamento, na forma farmacêutica injetável. Não havia estudos de segurança e eficácia clínicos padronizados para esse uso. A prática de mesoterapia com essa substância no Brasil expõe o médico a sanções que não se limitam, apenas, ao âmbito ético.¹²

TERAPIAS COM ENERGIAS TÉRMICA, LUMINOSA, SONORA E MECÂNICA

Radiofrequência (RF)

A RF é usada na LG e tem como mecanismo o aquecimento da derme e potencialmente do tecido subcutâneo.¹³⁻²²

O resumo dos diversos estudos clínicos sobre a RF, bem como os comentários a respeito deles estão compilados no quadro 1.¹⁴⁻²²

Apesar de esses estudos demonstrarem melhora no aspecto da LG com o uso da radiofrequência, várias falhas metodológicas são apontadas em seus desenhos, como o tamanho reduzido de voluntários incluídos nos estudos, as respostas baseadas em aspectos subjetivos, com falhas importantes na obtenção de res-

Quadro 1 – Resumos dos trabalhos que utilizam RF na abordagem da LG

Autores e ano de publicação	Metodologia	Resultados	Observações
Del Piño ME, Rosado RH, Azuela A, Gusmán MG, Argüelles D, Rodríguez C, Rosado GM, 2006 ¹⁴	Accent® RF, no modo unipolar; a penetração da energia até 2cm da superfície da pele. A energia utilizada foi de 100-200 watts, permitindo o aquecimento de derme e hipoderme. Realizado com 26 mulheres, entre 18 e 50 anos, peso não ultrapassando 20% do ideal. Para avaliação da espessura do tecido subcutâneo em nádegas e coxas, foi utilizado ultrassom com transdutor linear multifrequencial (2-5MHz) para partes moles. Aplicadas 3 passadas consecutivas em cada área durante cada sessão. Tratamento realizado em 2 sessões com intervalo de 15 dias, e as avaliações com ultrassom feitas nos tempos basal (T0) e 15 dias após o término da segunda sessão (T45), sempre na mesma localização anatômica. Realizados registros clínicos e fotograficos no início do tratamento e após cada sessão.	1) organização das linhas de fibrose preexistentes. b aumento do tecido fibroso (53%) e da espessura das fibras (57%). 3) contração volumétrica e melhora do contorno de coxas e nádegas, comprovando a ação no tecido conectivo e no tecido subcutâneo.	1) não cita a significância estatística dos resultados. 2) não demonstra correlação entre a energia utilizada e a contração do tecido conectivo. 3) não avalia os resultados em longo prazo.
Alster TS, Tehrani M, 2006 ¹⁵	VelaSmooth™ System (infravermelho de amplo espectro, com 20W/700-2.000nm, associado a RF de 20W/1MHz e rolamento mecânico a vácuo de 200mbar/750mmHg; foi utilizado em 20 voluntárias, que se submeteram a 4-6 passadas em cada área em sessões de 30min, 2 vezes por semana, no total de 8 sessões.	1) melhora significativa na textura da pele e diminuição da LG no decorrer de semanas a meses.	1) pequena amostra de voluntários. 2) avaliação subjetiva da celulite e de sua intensidade.
Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, 2006 ¹⁶	VelaSmooth™; aplicado até se obter eritema e calor radiante da pele; incluiu 12 pacientes, que se submeteram a 8-9 sessões de 30/45 minutos cada, duas vezes por semana. Resultados fotografados e julgados por dois dermatologistas. Aferidas medidas de peso e circunferência dos locais tratados no início, imediatamente após o último tratamento, em 4 semanas e um ano após o término do protocolo.	1) melhora clínica no abdome (25%) e coxa (50%). 2) corpo, peso e forma não tiveram influência no grau médio de melhora clínica e redução circunferencial.	1) é opção terapêutica na LG, mas requer amostra maior e avaliação objetiva, além de melhor documentação fotográfica dos resultados.
Goldberg DJ, Fazeli A, Berlin AI, 2008 ¹⁷	RF unipolar; 35 voluntários com LG graus III-IV, tratados em 6 sessões. Avaliados com fotografias, medidas clínicas, biópsias, ressonância magnética e avaliações de lípidos no sangue.	1) 27 voluntários apresentaram melhora clínica. 2) redução média da circunferência da coxa de 2,45cm. 3) obteve-se fibrose da derme superior. 4) sem alterações à ressonância	1) não produz corrente elétrica dentro do tecido. 2) a melhora parece ser maior do que a dos tratamentos previamente relatados com sistema bipolar e laser de baixa energia.
W Manuskiatti C, Wachirakapha N, Lektrakul S, 2009 ¹⁸	RF tripolar; aplicado em 39 pacientes de 23-41 anos, com LG grau 1 ou 2, 1 vez por semana, no total de 8 sessões. Medidas das circunferências pré e pós-tratamento foram obtidas; aferida a espessura da gordura subcutânea por US.	1) redução de 3,5cm na circunferência abdominal.	1) o RF tripolar se mostra superior ao bipolar e ao laser de baixa energia. 2) ampliar o tempo de avaliação e o número de voluntários tornaria a conclusão mais segura

Continua...

Quadro 1 – Resumos dos trabalhos que utilizam RF na abordagem da LG

Autores e ano de publicação	Metodologia	Resultados	Observações
	Energia usada: 20 a 28,5W, com frequência de 1MHz, até a temperatura de 40-42°C. A elasticidade da pele foi aferida pelo Cutometer® MPA 580 e fotografias foram realizadas no pré e pós-tratamento imediato, bem como algumas semanas após o final do estudo.	1) diminuição média na circunferência na porção inferior das coxas de 0,44cm, e 0,53cm, na parte superior. 2) houve melhora significativa visualmente na LG e textura da pele	1) existe a necessidade de estudos com maior número de voluntários e maior tempo de utilização do aparelho para melhor avaliação de resposta sustentada. 2) sugerimos a utilização de maiores níveis de energia empregada e braços de estudos com associação a outros fatores adjuvantes na abordagem da LG (atividade física e retinol tópico, por exemplo).
Sadick N, Magro C, 2007 ¹⁹	VelaSmoothTM; aplicado em 16 mulheres com LG em coxas e nádegas, em uso de anticoncepcional. Apenas 1 lado foi tratado, o outro serviu para controle. Total de 3 sessões semanais, de aproximadamente 30 minutos, com 6 passadas da ponteira, com energia de 1 a 3J/cm ³ .	1) histopatológico da pele tratada: epiderme normal com áreas de edema moderado na derme. No subcutâneo, adipócitos com alteração de sua integridade e ruptura das membranas, com necrose incipiente	
Trelles M A, Mordon S R, 2009 ²⁰	Analisou a condição histológica da LG de nádegas antes e 2 horas após o tratamento com VelaSmoothTM.	1) obteve-se reação inflamatória da derme, com neocolagênese 2) a derme apresentou-se mais compacta com fibras alinhadas e paralelas, e o tecido subcutâneo parece ser empurrado para baixo	1) dever-se-ia avaliar, algum tempo após o término da terapêutica, se tais alterações histopatológicas se sustentavam.
Lugt C, Romero C, Ancona D, Al-Zaroun M, Perera J, Trelles M A, 2009 ²¹	RF bipolar (ThermaLipo™); aplicado em 50 pacientes (24-58 anos), com LG grau III nas nádegas, em 12 sessões, com 12 minutos em cada nádega. As avaliações foram feitas por fotografias, medidas corporais e questionários de satisfação, antes e no final do tratamento, bem como 2 meses após seu fim. Energia usada: 6J/cm ³ , com frequência entre 0,6 e 2,4MHz.	1) 94% das voluntárias que terminaram o estudo (17 de 20) sentiram melhora da celulite, e a análise das imagens tridimensionais aponta melhora de 82% com 1 mês, 76% em 3 meses e 76% em 6 meses	1) apenas 15 dos 50 pacientes do estudo se submeteram à biópsia
Kulick MI, 2010 ²²	SmoothShapes; aplicado por 15 minutos na face lateral das coxas, duas vezes por semana durante 4 semanas, utilizando energia de 1W (650nm) a 10W (915nm) na mesma sessão. As voluntárias foram avaliadas 1, 3 e 6 meses após o tratamento. Análise feita com base em imagens tridimensionais, imagens digitais, IMC, peso, porcentagem de gordura corporal e questionário respondido pela paciente.		1) amostra pequena de voluntários; 2) análise instrumental mais robusta (ressonância magnética e biópsia cutânea, por exemplo), utilizando não apenas métodos de imagens de superfície, tornaria o resultado do estudo mais conclusivo

postas instrumentais objetivas e a não utilização da imagem fotográfica estabelecida como padrão aceitável de resposta.

Nas metodologias dos estudos transparece a pressão para lançar tais resultados à comunidade médica internacional, não se preocupando em respeitar o rigor científico nem, principalmente, confirmar se tais respostas se sustentam com o passar do tempo.

Luz Intensa Pulsada (LIP)

A LIP é modalidade terapêutica que emite luz de espectro visível. Estudos têm demonstrado que também age na estimulação do colágeno.²³

O resumo do estudo sobre LIP na abordagem da LG está compilado no quadro 2.²³

Realizou-se estudo com LIP (510-1200nm), com 20 pacientes entre 23 e 56 anos, portadoras de celulite visível tanto

em pé como deitada. As pacientes foram divididas em dois grupos, tendo o primeiro usado LIP associada a creme de retinil palmitato cinco noites antes do procedimento. Na noite anterior, bem como no dia do procedimento, o uso do creme foi suspenso. No outro grupo, realizaram-se apenas as sessões com LIP.²³

No final do estudo e com base na avaliação pessoal das pacientes, 60% delas tiveram melhora superior a 50% na celulite, em três meses, e, em oito meses, 43% permaneceram com a melhora. Não houve diferença clínica e ultrassonográfica entre os grupos; no entanto, no grupo de uso do creme de retinil-palmitato, mostrou-se a manutenção da melhora em longo prazo.²³

Esse trabalho apresentou avaliação de uma pequena amostra populacional, com parâmetros de fluências energéticas muito amplas, o que compromete a veracidade de suas conclusões. Além do mais, a manutenção em longo prazo da resposta clínica do grupo que fez uso do retinil palmitato não foi estatisticamente significativa, em comparação com a do grupo que não fez uso desse agente, o que não pode afirmar a eficácia superior dessa terapêutica combinada. Por fim, a confirmação clínica da teoria neocolagênica seria mais bem definida se houvesse biópsias cutâneas pré e pós-tratamento.

LED (light-ernitting diode)

O resumo do estudo sobre LED em LG, bem como os comentários, estão compilados no quadro 3.

Foi realizado estudo com o objetivo de demonstrar a efetividade e segurança do uso tópico do creme de fosfatidilcolina, associado ao LED (diodo semicondutor que emite luz vermelha aumentando a síntese de colágeno), em mulheres que apresentavam celulite.²⁴ Foram observadas nove mulheres de 39 a 64 anos, com celulite graus II e III, tendo sido uma das coxas tratada com placebo (controle) e a outra com creme contendo a combinação de extrato de *Blupearum falcatum* 7% (planta da família Apiaceae com ação anti-inflamatória), coenzima A 100 ppm, fosfatidilcolina 15% e cafeína 1%, passado duas vezes por dia, durante três meses. As duas coxas foram tratadas também com LED (660nm+950nm), duas vezes por semana, durante 15 minutos, durante esses meses.²⁴

Para o registro dos resultados do estudo, foram realizadas avaliação clínica, fotográfica e ultrassonográfica (USG) de todas as pacientes, além de biópsia cutânea em seis delas (semanas 0, 6 e 12).²⁴

Em 12 semanas, oito das nove pacientes que usaram o creme ativo mostraram diminuição da celulite, e o USG mostrou diminuição da gordura e evaginação do tecido celular subcutâneo; metade das pacientes (três de seis) biopsiadas nas coxas apresentavam diminuição da evaginação de tecido celular subcutâneo. Em 18 meses, três pacientes ainda apresentavam melhora clínica, e cinco das que haviam respondido voltaram a apresentar celulite no grau do início do estudo, indicando a importância da manutenção do tratamento para que haja bom resultado.²⁴

Trata-se de estudo randomizado, duplo-cego, controlado, dificultando a indução de opinião tanto das pacientes quanto dos examinadores, fazendo, portanto, com que a avaliação final fosse mais verdadeira. O fato de a mesma paciente utilizar terapias diferentes, uma em cada coxa, também ajudou a avaliar os resultados, sem que tivesse sofrido influência dos diferentes estilos de vida. Apesar de a resposta final ter sido boa, o próprio estudo mostrou que nos últimos meses algumas das pacientes voltaram a apresentar celulite, demonstrando que a continuidade do tratamento é necessária para a manutenção dos resultados. Além disso, a amostra foi pequena, e as biópsias não foram feitas em todas as voluntárias, sendo necessários estudos adicionais para melhor avaliação dos resultados.

Ultrassom

O ultrassom tem sido desenvolvido para o uso no tratamento da celulite, de modo a induzir o aquecimento volumétrico e secundariamente lipólise. Existem alguns estudos ainda em andamento, porém mais estudos clínicos precisam ser bem desenhados, com acompanhamento clínico de resultados em longo prazo.¹³

Quadro 2 – Resumo do trabalho com LIP em LG

Autores e ano de publicação	Metodologia	Resultados	Observações
Fink JS, Mermelstein A, Thomas A, Trow R, 2006 ²³	LIP (510-1200nm), associada a creme de retinil palmitato em um grupo e isolada em outro. Sessões realizadas 1 vez por semana, durante 12 semanas, em 20 voluntárias. A fluência utilizada foi de 8-14J/cm ² , dependendo do fototipo e da tolerabilidade da voluntária.	1) 60% das pacientes avaliaram melhora superior a 50% na LG. 2) sem diferença clínica e ultrassonográfica entre os grupos. 3) no grupo de uso do creme de retinil palmitato, houve manutenção da melhora em longo prazo.	1) pequena amostra populacional 2) parâmetros de fluências energéticas muito amplas, comprometendo as conclusões. 3) não houve significância estatística na manutenção a longo prazo da resposta clínica do grupo com retinil palmitato. 3) biópsias cutâneas pré e pós-tratamento poderiam definir melhor a teoria neocolagênica.

Quadro 3 – Resumo do trabalho com LED em LG

Autores e ano de publicação	Metodologia	Resultados	Observações
Sasaki GH, Oberg K, Tucker B, Gaston M, 2007 ²⁴	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com uso tópico do creme de fosfatidilcolina, associado ao LED, aplicados em uma coxa; na outra, utilizou-se placebo e LED, durante 3 meses. Realizada avaliação clínica, fotográfica e ultrassonográfica (USG) de todas as pacientes, além de biópsia cutânea em 6 (0, 6 e 12 semanas).	1) melhoria clínica da LG e o USG mostraram diminuição da gordura e evaginação do tecido celular subcutâneo no grupo do creme ativo. 2) recidiva da LG em algumas voluntárias após o término do estudo, indicando a importância da manutenção do tratamento.	1) avaliação final foi imparcial (as biópsias não foram realizadas em todas as voluntárias). 2) a continuidade do tratamento é necessária para a manutenção dos resultados 3) amostra pequena.

Terapia com ondas de choque

Já utilizada para tratamento de nefrolitíase, a terapia com ondas de choque extracorpóreas é efetivo meio terapêutico para tratamento da LG de forma não invasiva. As ondas de choque atingem a superfície do tecido e passam através de uma barreira homogênea sem danos às demais partes, aumentando o fluxo sanguíneo no local atingido.²⁵

Na etiologia da celulite ocorre a deterioração da vascularização da derme, causando edema e hipóxia do tecido. Isso posto, ocorre adelgaçamento e esclerose dos septos fibrosos que são permeados por infiltrado inflamatório crônico.²⁵ Com base nesses achados histopatológicos, extrapolaram-se as possibilidades clínicas da abordagem dessa dermatose com o uso de tal tecnologia.

O resumo dos diversos estudos clínicos sobre a ultrassom, bem como os comentários a seu respeito, estão compilados no quadro 4.²⁵⁻²⁹

Um estudo investigou os efeitos das ondas de choque extracorpóreas de baixa energia (ActiVitor-Derma). Ele é semelhante à ultrassonolitotripsia, com área de atuação cutânea de 2,5cm x 2,5cm, emitindo 0,018mJ/mm².²³ Das 21 voluntárias, sete perceberam melhora clínica significativa, dez notaram melhora discreta, e quatro não notaram melhora. Dois meses após o término do tratamento foi aplicado novo questionário, e seis pacientes ainda notavam melhora do quadro; dez não notaram mudanças desde o término do tratamento; e cinco disseram ter havido recidiva da celulite. Do ponto de vista ultrassonográfico, promoveu-se remodelamento do colágeno na pele.²⁵

Outro relato se refere ao resultado clínico obtido por essa tecnologia na pele de uma mulher de 50 anos. Ao exame histológico, verificou-se neocolagênese, bem como formação de elastina na derme e subcutâneo, com espessamento desses dois tecidos. Houve aumento na espessura da derme, bem como na gordura subcutânea. Pode-se observar hiperemia na pele tratada, imediatamente após e nos dias subsequentes ao tratamento.²⁶

Por se tratar de dois estudos, sendo um com um pequeno número de voluntárias, e o outro, relato do caso de paciente única, mais investigações precisam ser feitas, a fim de mostrar se essa terapia com ondas de choque é, realmente, opção eficaz para o tratamento da celulite.

Há outra forma de terapia de choque, a terapia com pulso de ativação extracorpórea que, segundo autores, transmite energia do ponto de geração para a área a ser tratada, causando ativação celular e melhora no metabolismo.

Em estudo com 59 pacientes do sexo feminino, portadoras de LG graus 2 e 3 e fragilidade conjuntiva senil,²⁷ formaram-se dois grupos, e o número de impulsos aplicados por paciente em cada sessão foi idêntico em ambos os grupos; foram também realizadas medidas instrumentais com ultrassom (DermaScan C, 20 MHz), captação da elasticidade cutânea (DermaLab, cuja padronização dos métodos de medição tem sido criticada) e fotografias a cada sessão. Referiu-se melhora da elasticidade em torno de 70% em ambos os grupos, assim como da aparência da pele e reforço do tecido conectivo, por período de seguimento de seis meses, sendo principalmente em mulheres mais idosas.²⁷

Já em outro estudo, também feito com base na terapia com pulsos de ativação extracorpórea (D-ACTOR®200 – Storz Medical AG), incluíram-se 25 voluntárias, que se submeteram ao tratamento de seis sessões distribuídas durante quatro semanas. Três mil pulsos foram aplicados em área de 10x15cm de uma das coxas, em frequência de repetição de 15Hz e 2,6-3,6 bar de energia. A avaliação foi feita previamente e após uma semana do tratamento por meio de imagens em 3D (DermaTOP – Eotech, Paris, France), a fim de se avaliar a estrutura da pele, observando-se sua morfologia e superfície, e complementada pela captação da elasticidade cutânea (DermaLab).²⁸

Avaliaram-se cinco parâmetros: volume das depressões, volume das elevações, aspereza cutânea, elasticidade e viscoelasticidade. Os resultados obtidos foram os seguintes:²⁸

Resposta às depressões: 50% em coxa tratada *versus* 29% em não tratada ($p = 0,0160$).

Resposta às elevações: 55% em coxa tratada *versus* 15% em não tratada ($p = 0,0021$).

Resposta à aspereza: 30% em coxa tratada *versus* 5% em não tratada ($p = 0,0371$).

Resposta à elasticidade: 33,3% em coxa tratada *versus* 5,5% em não tratada ($p = 0,0348$).

Resposta à viscoelasticidade: 16,7% em coxa tratada *versus* 11,1% em não tratada ($p = 0,6520$).

Quadro 4 – Resumo dos trabalhos com ondas de choque

Autores e ano de publicação	Metodologia	Resultados	Observações
Angehrn F, Kuhn C, Voss A, 2007 ²⁵	Ondas de choque extracorpóreas de baixa energia (ActiVitor-Derma), aplicadas na lateral das coxas de 21 pacientes, de 20-60 anos, portadoras de LG, 2 vezes por semana durante 6 semanas. A medida da celulite foi realizada com aparelho de ultrassom de alta resolução antes e após a terapia proposta, a fim de se detectar o remodelamento do colágeno na derme.	1) 7 voluntárias perceberam melhora clínica significativa; 10 notaram melhora discreta 2) ao ultrassom, houve remodelamento do colágeno na pele	1) amostra muito pequena 2) ausência de resultados histológicos e avaliações de imagem mais robustas (ressonância magnética, por exemplo)
Kuhn C, Angehrn F, Sonnabend O, Voss A, 2008 ²⁶	Ondas de choque extracorpóreas de baixa energia; 4 aplicações na coxa esquerda de 1 paciente, realizada a cada 21 dias. A avaliação com ultrassonografia de alta resolução foi realizada antes e após o tratamento. Amostras de pele da área tratada e da contralateral foram tomadas para análise histopatológica.	1) através da histopatologia obteve-se: neocolagênese, formação de elastina na derme e subcutâneo e aumento na espessura da derme e da gordura subcutânea	1) estudo clínico feito com uma só paciente
Christ C, Brenke R, Sattler G, Siems W, Novak P, A Daser, 2008 ²⁷	Terapia com pulso de ativação extracorpórea; 59 pacientes do sexo feminino, divididas em 2 grupos: grupo A, com 15 voluntárias de 33-59 anos e IMC de 18,2-30, 6 sessões em 3 semanas; grupo B, com 44 mulheres de 45-47 anos e IMC de 16,2-40, 8 sessões em 4 semanas.	1) melhora referida da elasticidade em torno de 70% em ambos os grupos	1) número de voluntários entre os grupos é diferente 2) faixa etária entre as pacientes é ampla, sendo incluídas voluntárias jovens e idosas
Adatto M, Adatto-Neilson R, Servant JJ, Novak P, Krotz A, 2010 ²⁸	Terapia com pulso de ativação extracorpórea, aplicada em área de 10x15 em uma das coxas das 25 voluntárias incluídas, submetidas a 6 sessões, durante 4 semanas. A avaliação foi feita por meio de imagens em 3D e captação de elasticidade cutânea (DermaLab), antes da primeira aplicação e 1 semana após.	1) melhora estatisticamente significativa nas coxas tratadas e não tratadas	1) pequena amostragem 2) os resultados instrumentais descritos são de 1 semana após a primeira sessão. Os resultados (o que se propunha os estudos), 12 semanas após o fim do estudo, não foram descritos no artigo
Knobloch K, Joest B, Vogt PM, 2010 ²⁹	Ensaio clínico controlado randomizado em 50 voluntárias divididas em dois grupos, que utilizam energias de onda de choque extracorpóreas diferentes, sendo 25x maior em um grupo (intervencionista) do que no outro (controle). Foram realizadas 6 sessões com intervalos de 1-2 semanas. As mensurações foram feitas no início e após 12 semanas. A avaliação da elasticidade da pele é feita por meio do Cutometer®, e alterações da microcirculação pelo laser-doppler e espectrofotometria. Outros parâmetros usados: escore de gravidade fotonumérica, classificação de Nurnberger e Muller, medida da circunferência da coxa, e autoavaliação.	1) Trabalho publicado, mas não concluído; os resultados serão dados em 2 anos	1) publicação do estudo, sem resultados definitivos, pois está em andamento

As avaliações acima foram obtidas após uma semana de tratamento; as respostas de 12 semanas após seu término, porém, não foram descritas nos resultados do estudo! Não houve registro fotográfico da região analisada das pacientes, tampouco classificação dos graus de celulite segundo Nurnberg-Muller.

Em estudo controlado randomizado, 50 voluntárias entre 18 e 65 anos, divididas em dois grupos, faziam exercícios glúteos duas vezes ao dia, incluindo dois exercícios com 15 repetições cada, além de seis sessões de ondas de choque de dois mil pulsos em regiões glúteas e coxas a cada 1-2 semanas. A energia utilizada no grupo-controle era de $0,01\text{mJ/mm}^2$, enquanto no grupo intervencionista era $0,25\text{mJ/mm}^2$. A avaliação foi feita no início do estudo e após 12 semanas, através de imagem fotográfica, mensurações antropométricas, laser doppler, espectrofotometria e cutometria. Surpreendentemente o artigo foi publicado sem resultados clínicos, já que o estudo ainda está em andamento.²⁹

Nos estudos publicados sobre uso da terapia com pulso de ativação extracorpórea vários erros metodológicos são apontados, por exemplo: uso de metodologias cujo reconhecimento da confiança é questionável; a faixa etária entre as pacientes é ampla, incluindo jovens e idosas, sendo que no primeiro estudo, o número de voluntários entre os grupos é diferente, enquanto no segundo a amostragem é pequena.

Laser

Foi realizado estudo para demonstrar a eficácia e segurança do tratamento da LG combinando dois métodos: a aplicação do laser Nd:YAG (para causar lipólise) associado ao transplante autólogo de gordura. Foram selecionadas 52 pacientes do sexo feminino com celulite graus III e IV. Para laser Nd:YAG, usou-se comprimento de onda de 1064-nm, com energia entre 2000 e 12000J, de acordo com a área e a gravidade clínica. O produto da lipólise foi removido por aspiração com cânula de 2mm.³⁰

As áreas deprimidas foram corrigidas com transplante autólogo de gordura. Os resultados evidenciaram melhora clínica significativa. Os efeitos adversos foram leves e temporários, e o pós-operatório foi bem tolerado. Os achados histopatológicos de amostras do tecido tratado revelaram ruptura dos adipócitos (lipólise focal), coagulação do tecido fibroso e alterações degenerativas do tecido conjuntivo dos septos. A maioria das pacientes (84,6%) classificou os resultados do tratamento como bons ou excelentes.³⁰

Segundo os autores, a lipólise causada pelo laser tem a vantagem de induzir neocolagênese e estimular a contração cutânea no pós-operatório, o que faz com que os autores estabeleçam essa combinação como nova terapêutica. No entanto, eles concluem que faltam estudos adicionais para aperfeiçoar a técnica, demonstrar sua reprodutibilidade e consolidar suas conclusões.³⁰ De acordo com os resultados preliminares esse estudo parece promissor.

Endermologia

Método mecânico de mobilização da hipoderme por sucção negativa da pele, a endermologia associa drenagem linfática e massagem por ultrassom.⁷

Estudo de 12 semanas, no qual se realizou endermologia

exclusiva (duas sessões semanais de dez minutos) ou associada a creme à base de aminofilina 2% e ácido glicólico 10%, em uma das coxas, ou creme placebo, na outra. No grupo da endermologia exclusiva, cinco das 17 pacientes acharam que a coxa tratada melhorou; o investigador achou diferença em apenas duas pacientes, e a fotografia mostrou melhora em apenas uma. No grupo da endermologia associada aos cremes, cinco das 18 pacientes acharam que as duas coxas melhoraram.⁷

Em outro trabalho, 33 mulheres com LG de graus 1 a 3, foram submetidas a sessões de endermologia, duas vezes por semana, no total de 15 sessões. A avaliação clínica foi feita através de fotografias (de quadris e coxas) e medidas perimétricas de oito sítios corporais (braços, tórax, cintura, quadril, região subglútea, coxa, joelho e panturrilha). Segundo os autores, diferenças significativas foram encontradas no grau de celulite no pré e pós-tratamento, tanto em sua visão quanto na das voluntárias; entretanto, a melhora na aparência ocorreu em apenas cinco mulheres (15%). Vale ressaltar que a melhora clínica foi verificada nas mulheres que conseguiram perder peso durante o estudo.³¹

Com objetivo de avaliar e comparar os benefícios de três métodos não invasivos para tratamento de LG, selecionaram-se 60 mulheres de 30 a 50 anos e com elas formaram-se três grupos de 20 voluntárias cada. Todas com celulite grau igual ou superior a 2 da classificação de Nurnberg e Muller. O primeiro grupo foi tratado com massagem mecânica, o segundo com drenagem linfática manual, e o terceiro com técnica de manipulação do tecido conectivo. Foram realizadas quatro sessões por semana, durante cinco semanas, no total de 20 sessões. Os parâmetros utilizados para análise foram: fotografias padronizadas, análise de composição corporal, mensurações da circunferência da coxa, medidas da espessura do tecido adiposo abdominal, suprailíaco e de regiões das coxas.³²

Todos os grupos apresentaram redução da gordura subcutânea depois do tratamento ($p < 0,05$). O peso praticamente se manteve, e a circunferência da coxa diminuiu em média 0,5cm em todos os grupos. Pacientes do grupo 1 mostraram melhores resultados na diminuição de gordura de região suprailíaca, enquanto as do grupo 3, na redução da circunferência da coxa. De acordo com as fotografias, 30% do grupo 1, 25% do grupo 2 e 25% do grupo 3 mostraram melhora no contorno das regiões avaliadas. Concluiu-se que os três métodos são eficientes na diminuição de gordura de pacientes com celulite.³²

No entanto, não houve seguimento das pacientes para avaliação da durabilidade das sessões, a amostra de cada grupo foi pequena, não foram feitas análises ultrassonográficas para avaliação do comportamento do tecido subcutâneo pós-terapia e não houve relato de eventuais mudanças nos graus de classificação da celulite.

Embora os autores sejam tendenciosos em concluir que a endermologia é método efetivo e bem tolerado para diminuir as circunferências corporais, percebe-se que essa metodologia não pode ser estabelecida como eficiente na abordagem da LG. Na própria leitura do artigo percebe-se que tal redução métrica é, sem dúvida alguma, secundária ao emagrecimento dessas voluntárias durante o estudo e que, visualmente, a melhora clí-

nica da LG só foi verificada em 15% delas. Talvez um desenho de estudo mais amplo, com métodos objetivos de padronização da resposta clínica, possa inferir um pouco mais a respeito dos reais benefícios do método.

Bermuda neoprene com biocerâmica

Bermuda de biocerâmica revestida com neoprene (combinação de uma fatia de borracha expandida sob alta pressão e temperatura, que quando vulcanizada é revestida com tecido dos dois lados ou de apenas um lado), tem como características: flexibilidade, elasticidade, resistência e proteção térmica.^{33,34}

Foram realizados dois estudos para observar a eficácia de tratamento tópico com creme à base de cafeína, extrato de pimenta-verde, extrato de chá-verde, casca de laranja doce, extrato de raiz de gengibre, extrato de canela e resina de capsicum, associado ou não ao uso dessa bermuda (apenas uma das coxas tinha contato com a bermuda), durante quatro semanas. A bermuda de biocerâmica associada ao neoprene foi utilizada para promover oclusão, aumentando a temperatura local e facilitando a absorção e penetração do creme e aumentando sua eficácia. Em ambos os estudos, foi feita avaliação das pacientes com quatro semanas de uso, com fotos pré e pós-tratamento e com apreciação de quatro dermatologistas independentes.^{31,33}

No primeiro estudo, 17 mulheres foram avaliadas. Em uma das coxas foi utilizado o referido creme associado à bermuda; na outra, apenas o creme.³⁴ No outro estudo, foram analisadas 34 mulheres; em uma das coxas, foi utilizado o creme e a bermuda; na outra, um creme placebo e a bermuda.³¹

Em sua avaliação do primeiro estudo, 76% das voluntárias relataram melhora do quadro, sendo que, destas, 54% referia a melhora à coxa com o uso da bermuda. No segundo estudo, 62% (21 de 34) das pacientes relataram melhora, e destas, 62% (13 de 21) observaram melhora da coxa com o creme ativo associado à bermuda. Quanto à avaliação objetiva da redução da circunferência da coxa, no primeiro estudo a coxa com a bermuda apresentou redução da circunferência de 1,3cm, e a sem bermuda, de 1,1cm. No segundo estudo, a coxa com creme ativo apresentou redução de 1,9cm, e a tratada com placebo, de 1,3cm. Na avaliação dos dermatologistas, no primeiro estudo a coxa com a bermuda apresentou melhora de 65%, e a sem bermuda, de 59%. No segundo estudo, a coxa tratada com creme apresentou 68% de melhora.^{31,33}

Observando os estudos, percebe-se que não houve diferença estatística entre os grupos de tratamento. Embora os estudos concluam que o uso do creme tópico cosmético utilizado foi eficaz para o tratamento da celulite, principalmente quando associado ao uso da bermuda, a análise crítica do trabalho desfavorece tais conclusões, que não podem ser comprovadas pelas ferramentas estatísticas existentes. Assim, mais estudos sobre o método devem ser realizados para se concluir sobre a terapia de sucesso para a celulite.

Subcisão

É procedimento cirúrgico simples, descrito pela primeira vez na abordagem da LG por Hexsel & Mazzuco, em 2000.³⁴

Feito com anestesia local e com a introdução de um cateter no subcutâneo, o qual é acionado manualmente com movimentos paralelos à superfície da pele, a fim de quebrar as aderências entre a derme e a fáscia muscular. A ruptura dessas aderências promove um efeito de melhora da celulite.^{31,35}

Apesar dos relatos de sucesso, seus benefícios em longo prazo e a taxa de recidiva ainda são incertos. Embora tenhamos excelentes resultados com essa técnica em nossa prática diária, precisamos compilar nossa casuística, exagerando, assim, o número de pacientes avaliados, bem como acompanhar essa população por um longo período – quase sempre perdemos seu seguimento –, a fim de estabelecer até quando esses resultados são mantidos. Assim, podemos verificar se se mantêm após o término dos elementos flogísticos que se estabelecem sob a área abordada.

Carboxiterapia

A terapia com dióxido de carbono (CO₂) ou carboxiterapia é a administração transcutânea de CO₂ para fins terapêuticos. Brandi et al. descreveram a eficácia do CO₂ no tratamento de gordura localizada, mostrando reduções da circunferência abdominal e nas regiões das coxas e dos joelhos. No mesmo artigo, apresentaram evidências histológicas do efeito da infiltração subcutânea de CO₂ no tecido adiposo. Posteriormente, relataram melhora da elasticidade da pele quando realizada carboxiterapia para correção de irregularidades da pele após lipoaspiração.³⁶

Em um trabalho, 101 mulheres e 10 homens foram divididos em três grupos de acordo com a idade (20–29, 30–39 e 40–50). Foram realizadas cinco sessões com intervalos de uma a duas semanas. A infusão foi administrada em velocidade de 50 a 100mL/min., e a quantidade de CO₂ infundido foi de 500–1000mL no abdome e de 800–1000mL em cada coxa durante período de 20–30 minutos. A análise foi feita com base na medida das circunferências abdominais e das coxas pré-tratamento e duas semanas depois de iniciado.³⁶

Os resultados mostraram redução significativa (centímetros) da medida da circunferência abdominal superior, média e inferior nos três grupos:³⁶ 20–29 anos: $1,8 \pm 0,5$ vs $1,6 \pm 0,4$ vs $2,1 \pm 0,3$; 30–39 anos: $1,6 \pm 0,4$ vs $2,3 \pm 0,3$ vs $2,1 \pm 0,3$; 40–50 anos: $2 \pm 0,4$ vs $2,5 \pm 0,4$ vs $2,6 \pm 0,4$. Nos homens que participaram da mesma terapia, a redução não foi significativa. Para as 57 mulheres que se submeteram à terapia em coxas, a circunferência foi significativamente reduzida (em centímetros) em coxa esquerda vs direita: $1,6 \pm 0,3$ versus $1,5 \pm 0,2$; $1,1 \pm 0,3$ versus $1,1 \pm 0,3$; e $1,6 \pm 0,3$ versus $1,5 \pm 0,4$.³⁶

A perda de peso foi significativa para as mulheres mais velhas que se submeteram à terapia abdominal: $1,3 \pm 0,2$ no grupo de 30–39 (n = 43) e $1,3 \pm 0,2$ no grupo de 40–50 (n = 29). As mulheres mais velhas submetidas ao tratamento em coxas também registraram significativa redução de peso: $0,9 \pm 0,4$ no grupo de 30–39 anos (n = 18) e $1,6 \pm 0,3$ no grupo de 40–50 anos (n = 12).³⁶

A ultrassonografia mostra evidências de diminuição da espessura subepidérmica após cinco sessões de carboxiterapia.³⁶

Embora o objetivo do trabalho fosse o uso da carboxiterapia para LG, ele só abordou a redução do peso, mas não falou da LG. O número de pacientes em cada grupo foi diferente e faltaram outros tipos de análises de resultados, além de aferições de medidas. A avaliação ultrassonográfica foi pouco descrita.

Terapia oral

No campo da abordagem oral da LG, dois ensaios clínicos visaram avaliar clínica e instrumentalmente os efeitos da ingestão de diferentes formulações à base de extratos vegetais.³⁷

No primeiro deles, desenhado de forma prospectiva, longitudinal, duplo-cego, placebo-controlado, as voluntárias usaram formulação que combinava extratos de sementes de uva (*Vitis vinifera*), *Ginkgo biloba*, *Centella asiatica*, *Mellilotus officinalis*, *Fucus vesiculosus*, óleo de peixe e óleo de borragem. Quarenta e cinco pacientes do sexo feminino com LG foram organizadas em três grupos: grupo A (11 pacientes), que recebeu as cápsulas contendo a formulação testada; grupo B (13 pacientes), que recebeu as cápsulas contendo a formulação testada, porém sem *Fucus vesiculosus*; grupo C (13 pacientes) que recebeu placebo. Todos os grupos receberam duas cápsulas diárias, durante 60 dias. Foram realizadas avaliações clínica, iconográfica e de imagem-ecográfica antes de iniciar o tratamento e após 20 e 60 dias de administração do produto.³⁷

A avaliação clínico-iconográfica mostrou melhora dos sintomas (edema e dor) em 71% das pacientes que receberam o tratamento ativo, com ou sem *Fucus vesiculosus*. Pacientes com mudanças no contorno corporal (30%) tinham recebido o tratamento ativo contendo *Fucus vesiculosus*. A avaliação ecográfica mostrou diminuição de todos os sinais relacionados com o edema tecidual em 70% das pacientes que tinham recebido o tratamento ativo, com e sem *Fucus vesiculosus*, diferentemente das que receberam placebo. Importantes modificações no padrão arquitetural não foram observadas.³⁷

Um segundo estudo prospectivo, longitudinal, duplo-cego, placebo-controlado foi conduzido. Nele, 145 pacientes, com idades entre 18 e 45 anos (média 31,6), foram randomizados em três diferentes grupos: grupo A, com 58 voluntárias que receberam um produto com bioflavonoides expressos como polifenóis (*Vitis vinifera*), ácidos graxos (poli-insaturados essenciais ácidos-APE-, DHA, ácido g-linoleico), vitamina E, *Ginkgo biloba*, *Ruscus*, *Melilotus*, *Centella*; grupo B, com 29 pacientes, que usaram substâncias inertes (fibras naturais e óleo de soja) como placebo; grupo C, com 58 pacientes, que usaram bioflavonoides expressos como polifenóis (*Vitis vinifera*), *Recaptacell*, *Ginkgo biloba*, *Ruscus*, *Melilotus*, *Centella* e *Fucus*. Todas as voluntárias fize-

ram uso de três cápsulas por dia, durante 47 dias. Foram realizadas análises de parâmetros objetivos (altura, peso, pressão arterial, estresse oxidativo, IMC e circunferências abdominal, de coxa e tornozelo) e subjetivos (questionário). Algumas delas foram submetidas a testes adicionais (bioquímica sanguínea, videocapilaroscopia, doppler-fluxometria, ecografia, teste doloroso com ultrassonografia, eco-doppler, reflexão de luz e termografia). Segundo os autores, houve diminuição do IMC (grupo A = redução média de 3%, grupo C = 7,1%), da circunferência abdominal (grupo A = redução média de 1,3%, grupo C = 4,1%), coxa e tornozelo (grupo A = redução média de 0,2%, grupo C = 0,5%) estatisticamente significativos nos grupos A e principalmente C.³⁷

Ambos os trabalhos foram conduzidos pelo mesmo patrocinador e pecam em detalhes metodológicos distintos. No primeiro, houve número reduzido de voluntárias, tratadas por período intermediário, e, embora a avaliação objetiva de imagem tenha captado alterações, elas não foram consideradas importantes, tampouco foram correlacionadas com variações do peso que as voluntárias tiveram durante esse período de avaliação. No segundo, o número de voluntárias era adequado, porém elas não foram uniformemente avaliadas com os bons métodos objetivos (priorizaram-se algumas voluntárias, mas o motivo não foi esclarecido), além de um tempo muito reduzido de estudo.

As metodologias de ambos deveriam ser fundidas e aprimoradas: as voluntárias poderiam ser acompanhadas durante um ano, com os métodos objetivos aplicados a todas as voluntárias, em avaliações clínico-instrumentais mensais. Portanto, não se pode concluir que tais produtos orais tenham benefício na abordagem da LG.

CONCLUSÕES

Este artigo procurou analisar e criticar os resultados de estudos clínicos publicados na literatura médica internacional com relação às diversas abordagens terapêuticas da LG. De modo geral, deparamo-nos com estudos que apresentam número reduzido de voluntários, curto tempo de seguimento clínico durante e após o estudo, bem como metodologias parcas no tocante à padronização da captação clínica da resposta e validação instrumental objetiva da resposta clínica obtida. Observa-se o desinteresse quanto à realização de estudos competitivos entre os aparatos médicos disponíveis e entre eles e os tratamentos tópicos clássicos, o que fica restrito à crítica favorável de uma e outra categoria. Infelizmente, ainda não é possível concluir qual seria a melhor terapêutica para o manejo da LG. ●

REFERÊNCIAS

1. Avram MM. Cellulite: a review of its physiologic and treatment. *J Cosmet Laser Ther* 2004;6(4):181-5.
2. Hexsel DM, Abreu M, Rodrigues TC, Soirefmann M, Prado DZ, Gamboa MML. Side-by-side comparison of areas with and without cellulite. *Dermatol Surg* 2009;35(1):1471-7.
3. Niotheti PK, Magpantay A, Yosowitz G, Calderon S, Goldman MP. A Single Center, Randomized, Comparative, Prospective Clinical Study to Determine the Efficacy of VelaSmooth System versus TriActive System for the Treatment of Cellulite. *Laser Surg Med*. 2006;38(10):908-12.
4. Kligman AM, Pagnoni A, Stoudemayer T. Topical retinol improves cellulite. *J Dermatol Treat*. 1999; 10: 219-25.
5. Goldman, MP. Cellulite: A Review of Current Treatments. *Cosmet Dermatol*. 2002; 15(2):17-20.
6. Pérard-Franchimont C, Piérard GE, Henry F, Vroome V, Cauwenbergh G. A randomized, Placeb-controlled Trial of Topical Retinol in the Treatment of Cellulite. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(6):369-74.
7. Collis N, Elliot LA, Sharp C, Sharp DT. Cellulite treatment: a myth or reality; a prospective randomized, controlled trial of two therapies, endermologie and aminophylline cream. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104(4): 1110-4.
8. Dickinson BJ, Gora-Harper ML. Aminophylline for cellulite removal. *Ann Pharmacother*. 1996;30(3):292-3.
9. Lupi O, Semenovitch IJ, Treu C, Bottino D, Bouskela E. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(2):102-7.
10. Bertin C, Zunino H, Pittet JC, Beau P, Pineau P, Massoneau M, et al. A double-blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and ruscogenine by a combination of several non-invasive methods. *J Cosmet Sci*. 2001;52(4):199-210.
11. Caruso MK, Roberts AT, Bissoon L, Self KS, Guillot TS, Greenway FL. An evaluation for mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61(11): 1321-4.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 30, de 8 de janeiro de 2003. Disponível em: <<http://legis.anvisa.gov.br/leisref/public/>>. Acesso em: 14/10/2009.
13. Alexiades-Armenakas M. Laser and Light-Based Treatment of Cellulite. *J Drugs Dermatol* 2007;6(1):83-4.
14. Del Piño ME, Rosado RH, Azuela A, Guzmán MG, Argüelles D, Rodríguez C, et al. Effects of Controlled Volumetric Tissue Heating with Radiofrequency on Cellulite and the Subcutaneous Tissue of the Buttocks and Thighs. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(8):714-22.
15. Alster TS, Tehrani M. Treatment of cellulite with optical devices: An overview with Practical Considerations. *Lasers Surg Med* 2006;38(8):727-30.
16. Wanitphakdeedecha R, Manuskitti W. Treatment of cellulite with a bipolar radiofrequency, infrared heat, and pulsatile suction device: a pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(4):284-8
17. Goldberg DJ, Fazeli A, Berlin AL. Clinical, Laboratory, and MRI Analysis of Cellulite Treatment with a Unipolar Radiofrequency Device. *Dermatol Surg*. 2008; 34(2):204-9
18. Manuskitti W, Wachirakaphan C, Lektrakul N, Varotha S. Circumference reduction and cellulite treatment with a TriPollar radiofrequency device: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(7): 820-7.
19. Sadick N, Magro C. A study evaluating the safety and efficacy of the VelaSmooth™ system in the treatment of cellulite. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9(1):15-20.
20. Trelles M A, Mordon SR. Adipocyte Membrane Lysis Observed After Cellulite Treatment Is Performed with Radiofrequency. *Aesth Plast Surg*. 2009; 33(1):125-8.
21. van der Lugt C, Romero C, Ancona D, Al-Zaroun M, Perera J, Trelles M A multicenter study of cellulite treatment with a variable emission radio frequency system. *Dermatol Ther*. 2009; 22(1): 74-84.
22. Kulick MI. Evaluation of a noninvasive, dual-wavelength laser-suction and massage device for the regional treatment of cellulite. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(6):1788-96.
23. Fink JS, Mermelstein A, Thomas A, Trow R. Use of intense pulsed light and retinyl-based cream as a potential treatment for cellulite: a pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(3):254-62
24. Sasaki GH, Oberg K, Tucker B, Gaston M. The effectiveness and safety of topical PhotoActive phosphatidylcholine-based anti-cellulite gel and LED (red and near-infrared) light on Grade II-III thigh cellulite: a randomized, double-blinded study. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9:87-96.
25. Angehrn F, Kuhn C, Voss A. Can cellulite be treated with low-energy extracorporeal shock wave therapy?. *Crit Interv Aging*. 2007;2(4):623-30.
26. Kuhn C, Angehrn F, Sonnabend O, Voss A, Impact of extracorporeal shock waves on the human skin with cellulite: A case study of a unique instance, *Clin Interv Aging*. 2008;3(1): 201-10.
27. Christ C, Brenke R, Sattler G, Siems W, Novak P, Daser A. Improvement in Skin Elasticity in the Treatment of Cellulite and Connective Tissue Weakness by Means of Extracorporeal Pulse Activation Therapy. *Aesthet Surg J*. 2008; 28(5):538-44.
28. Adatto M, Adatto-Neilson R, Servant JJ, Vester J, Novak P, Krotz A. Controlled, randomized study evaluating the effects of treating cellulite with AWT®/EPAT®. *J Cosmet Laser Ther*. 2010;12(4):176-82.
29. Knobloch K, Joest B, Vogt PM. Cellulite and extracorporeal Shockwave therapy (CelluShock-2009) - a randomized trial. *BMC Womens Health*. 2010; 10:29.
30. Goldman A., Gotkin R.H., Sarnoff D.S., Prati C., Rossato F. Cellulite: A New Treatment Approach Combining Subdermal Nd: YAG Laser Lipolysis and Autologous Fat Transplantation. *Aesthet Surg J*. 2008;28(6): 656-62.
31. Güleç AT. Treatment of cellulite with LPG endermologie. *Int J Dermatol*. 2009;48(3): 265-270.
32. Bayrakci Tunay V, Akbayrak T, Bakar Y, Kayihan H, Ergun N. Effects of mechanical massage, manual lymphatic drainage and connective tissue manipulation techniques on fat mass in women with cellulite. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(2):138-42.
33. Rao J, Paabo KE, Goldman MP. A Double-Blinded Randomized Trial Testing the Tolerability and Efficacy of a Novel Topical Agent With or Without occlusion for the Treatment of Cellulite: A Study and Review of Literature. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):417-25.
34. Rao J, Gold MH, Goldman MP. A Two-center, Double-blinded, Randomized Trial Testing the Tolerability and Efficacy of a Novel Therapeutic Agent for Cellulite Reduction. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(2):93-102.
35. Hexsel DM, Mazzucco R. Subcision: a treatment for cellulite. *Int J Dermatol*. 2000;39(7):539-44.
36. Lee GSK. Carbon dioxide therapy in the treatment of cellulite: an audit of clinical practice. *Aesthetic Plast Surg*. 2010; 34(2): 239-43.
37. Distant F, Bacci PA, Carrera M. Efficacy of a multifunctional plant complex in the treatment of the so-called 'cellulite': clinical and instrumental evaluation. *Int J Cosmet Sci*. 2006;28(3):191-206.

Correção de defeitos cirúrgicos grandes: técnica da dupla cerclagem

Correction of large surgical defects: double cerclage technique

RESUMO

Feridas cirúrgicas de grandes dimensões requerem fechamento através de retalhos ou enxertos, muitas vezes de difícil execução. A técnica da dupla cerclagem constitui alternativa eficaz para o fechamento direto, mesmo que parcial, desse tipo de defeito. Demonstraremos caso ilustrativo da técnica.

Palavras-chave: Procedimentos médicos e cirúrgicos de sangue; procedimentos cirúrgicos menores; neoplasias cutâneas; carcinoma basocelular.

ABSTRACT

Large surgical wounds can be closed using flaps or grafts, which are often difficult to carry out. The double cerclage technique is an effective option for direct – though partial – closure of this type of incision. The technique will be demonstrated using an illustrative case.

Keywords: bloodless medical and surgical procedures; surgical procedures, minor; skin neoplasms; carcinoma, basal cell.

INTRODUÇÃO

O uso original da técnica da cerclagem, ou sutura em bolsa, data do início dos anos 50 e foi utilizada após a excisão de cisto epidérmico na região malar.¹ Posteriormente, a técnica foi bastante empregada para a reconstrução pós-operatória de feridas cirúrgicas decorrentes de câncer da pele.²

A técnica da cerclagem é utilizada para o fechamento completo ou parcial de defeitos cirúrgicos circulares extensos localizados em regiões nas quais o fechamento direto ou a execução de enxertos e retalhos seja difícil.

Para melhores resultados é importante que a pele adjacente tenha boa mobilidade, permitindo melhor aproximação das bordas, como, por exemplo, em tórax, coxas e braços.^{3,4} Apresenta a vantagem de distribuir a tensão uniformemente sobre toda a borda da ferida, proporcionando avanço máximo da pele e distorcendo o mínimo possível as estruturas vizinhas.

CASO DEMONSTRATIVO

Paciente do sexo masculino, 34 anos, foi submetido a exérese cirúrgica de carcinoma basocelular no tórax que media

Novas Técnicas

Autores:

Nelson Marcos Ferrari Júnior¹
Alessandra Cristine Marta²
Andrey Augusto Malvestiti³
Adriana Alves Ribeiro⁴
Fábio Roismann Timoner⁵

- ¹ Médico segundo assistente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- ² Médica segundo assistente da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- ³ Médico especializando do segundo ano de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- ⁴ Médica dermatologista da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- ⁵ Médico preceptor da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Nelson Marcos Ferrari Junior
Rua Conselheiro Brotero, 1539 Cj: 74
01232 011 São Paulo - SP
E-mail: nm.ferrari@hotmail.com

Data de recebimento: 28/06/2011
Data de aprovação: 19/02/2012

Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Nenhum

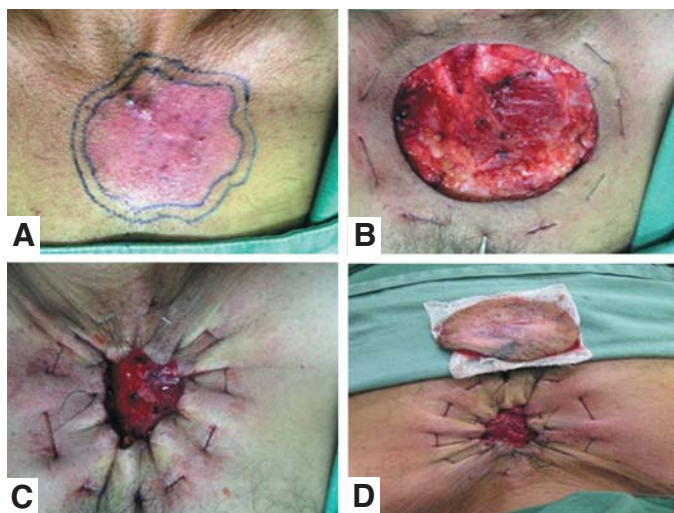


Figura 1: (A) Tumor de grande extensão no tórax (B) Defeito circular após exérese do tumor e delineação da primeira sutura em bolsa (C) Redução do defeito após a primeira cerclagem (D) Uma segunda sutura em bolsa é realizada



Figura 2: Resultado final, após cicatrização do defeito menor por segunda intenção; PO três semanas

8 x 7cm de diâmetro. Após anestesia local com solução tumescente, a exérese foi realizada com margens de 5mm. Para o fechamento do grande defeito circular resultante, optou-se pela técnica da dupla cerclagem, que segue descrita. Após descolamento da borda da ferida e adequada hemostasia, procedeu-se a realização da primeira bolsa circular distando 3cm da borda da ferida, com *mononylon* 3.0. Essa primeira bolsa reduziu o diâmetro da ferida a aproximadamente um terço de seu tamanho original. A seguir, realizou-se uma segunda sutura em bolsa, distando 0,5cm da borda, obtendo-se defeito ainda menor (cerca de um quarto ou menos do defeito inicial). (Figura 1) Esse defeito resultante cicatrizou por segunda intenção deixando cicatriz de aspecto satisfatório. (Figura 2)

DISCUSSÃO

A correção de defeitos cirúrgicos extensos impõe dificuldades técnicas. Das alternativas cirúrgicas possíveis, todas se mostram menos favoráveis do que a técnica da cerclagem. A exérese através de excisão elíptica, por exemplo, resultaria em cicatriz aproximadamente três vezes maior.

Outra alternativa, o enxerto, além de requerer área doadora e apresentar risco de necrose, produziria resultado estético inferior. O retalho seria de difícil realização, tendo em vista o tamanho do pedículo necessário para irrigação de área dessa dimensão.

O método da cerclagem, como descrito, permite a máxima aproximação entre as bordas opostas e, como resultado, gera-se ferida de diâmetro menor que cicatrizará por segunda intenção. Às vezes, ao final das cerclagens, é possível ainda fechar o restante do defeito borda-a-borda. Assim, além de permitir o fechamento direto de uma ferida de grande diâmetro, essa técnica também resulta em aspecto estético satisfatório. Neste caso, contou-se com a boa elasticidade da pele do paciente.

CONCLUSÃO

A cerclagem demonstra-se técnica eficaz para a correção de feridas cirúrgicas de grande extensão, exequível sob anestesia local, e proporciona aspecto estético final satisfatório. O caso descrito ilustra essa valiosa ferramenta no arsenal terapêutico do cirurgião dermatológico. ●

REFERÊNCIAS

1. Nakhla TN, Awadalla F, Desai TD, Horowitz DC, Schwarcz RM. Cerclage technique for repairing large circular defects of the trunk: two-staged excision of a plexiform neurofibroma. *Dermatol Surg.* 2008; 34(7):939-43.
2. Cohen PR, Martinelli PT, Schulze KE, Nelson BR. The purse-string suture revisited: a useful technique for the closure of cutaneous surgical wounds. *Int J Dermatol.* 2007;46(4):341-7.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. London: Elsevier Mosby; 2003. p. 856.
4. Brady JG, Grande DJ, Katz AE. The purse-string suture in facial reconstruction. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18(9):812-6.

Autores:

Flávio Barbosa Luz¹Luciana Antunes Chagas²

¹ Professor adjunto de dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

² Acadêmica do 6º ano do curso de medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Flávio Barbosa Luz
Rua Guapiara, 78 - Tijuca
20521-180 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: flavioluz@dermatologista.net

Recebido em: 26/08/2011

Aprovado em: 28/02/2012

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói, RJ

Suporte financeiro: Nenhum
Conflitos de interesse: Nenhum

RESUMO

M-plastia pós-ajustada pode ser usada em qualquer defeito cirúrgico passível de fechamento por aproximação direta das bordas, evitando formação de protrusões apicais. É realizada sem planejamento prévio, sendo retirado tecido somente quando houver protrusão percebida pelo cirurgião no ato cirúrgico. Possui as vantagens de poupar tecido sadio, adaptar as incisões às linhas de força, rugas e unidades de junção cosmética de cada paciente, além da possível utilização do pedículo do M como pequeno retalho de avanço. Neste trabalho, é relatado o passo a passo desse procedimento cirúrgico, evidenciando suas diferenças e vantagens quando comparado à M-plastia tradicional.

Palavras-chave: procedimentos cirúrgicos menores; procedimentos cirúrgicos ambulatoriais; técnicas de fechamento de ferimentos abdominais.

ABSTRACT

Post-adjusted M-plasty can be used in any surgical defect that can be closed by direct approximation of the borders to avoid the formation of apical protrusions. It is performed without prior planning; the tissue is removed only if the surgeon detects a protrusion during surgery. This method offers the advantage of sparing healthy tissue by adjusting the incisions to each patient's skin's tension lines, wrinkles and junctions of cosmetic units, in addition to the possible use of the "M"s pedicle as a small advancement flap. This study describes the procedure step by step, highlighting the differences and advantages compared to traditional M-plasty.

Keywords: surgical procedures, minor; ambulatory surgical procedures; abdominal wound closure techniques.

INTRODUÇÃO

A M-plastia, inicialmente descrita por Webster em 1976,¹ é técnica de fechamento cirúrgico na qual a área a ser excisada é previamente demarcada, com a presença de desenho do M em uma ou ambas extremidades das feridas cirúrgicas. É utilizada na prevenção de protrusões apicais ("orelhas de cachorro", dog ears) causadas em fechamentos por simples aproximação das bordas de lesões circulares. Essas protrusões ocorrem porque tal aproximação gera forças compressivas sobre o tecido, principalmente nos pontos de angulação, provocando seu deslocamento para cima e para fora. A M-plastia foi descrita como alternativa à excisão fusiforme, pois resulta em menor perda de tecido saudável e cicatriz mais curta.

Em 1984, Salasche² utiliza a técnica da M-plastia com o objetivo principal de reparar formações de dog ear, ou seja, aplica a técnica após surgimento da protrusão. Dessa forma, a técnica para a M-plastia pós-ajustada foi inicialmente estabelecida.

Alguns aprimoramentos foram introduzidos à técnica da M-plastia. Asken, em 1986,³ propõe a formação da aba do M após excisão fusiforme da ferida. Em 1998, Camacho⁴ propõe a assimetria no tamanho e forma dos braços do M em uma mesma extremidade do defeito cirúrgico. Wisco and Wentzell, em 2009,⁵ sugerem o aumento da distância entre os braços do M, podendo ser superior a 30°.

A M-plastia pós-ajustada é realizada através da mesma técnica da M-plastia tradicional ou modificada, com a exceção de que não há planejamento prévio. Sendo assim, o tecido lesado é excisado normalmente e, se ao início do reparo houver percepção de elevação de tecido nas extremidades, ele é excisado nos moldes das técnicas de M-plastia supracitadas. Isso permite não apenas eliminar as protrusões apicais, como proposto por Salasche,² mas melhor posicionar as incisões nas linhas de força, rugas ou unidades de junção cosmética, além de poupar tecido sã. O objetivo principal dessa variante da técnica é um melhor resultado estético pós-cirúrgico.

TÉCNICA

O passo a passo da M-plastia pós-ajustada é demonstrado pela sequência fotográfica a seguir (Figura 1):

- A. Defeito cirúrgico
- B. Após descolamento do tecido ao redor da ferida cirúrgica, realiza-se sutura central para aproximação das bordas
- C. Após sutura central, tornam-se evidentes as protrusões apicais
- D. Incisões laterais realizadas com a angulação adequada para menor perda possível de tecido saudável ou para evitar ultrapassar estruturas anatômicas
- E e F. Secções dos triângulos e consequente formação do M
- G. Aproximação medial e ancoragem do pedículo do M, podendo até mesmo ser realizado certo avanço por tensão
- H. Sutura de toda a extensão do defeito operatório com pontos simples

DISCUSSÃO

A M-plastia pós-ajustada pode ser realizada em qualquer situação que seja possível aproximação direta das bordas dos tecidos. Sob grande tensão também é possível a utilização dessa técnica, desde que seja feito extenso descolamento do tecido adjacente. Os principais objetivos da técnica são: 1) poupar tecido excisado na reconstrução; 2) diminuir a extensão final das cicatrizes; 3) melhorar o resultado estético final pelo melhor posicionamento final das cicatrizes.

De acordo com Webster,¹ o máximo de angulação permitido para recorte dos triângulos seria de 30°, já que excisões com angulação apical inferior a esse valor evitariam a formação de dog ears, embora houvesse maior perda de tecido saudável. Segundo Wisco and Wentzell,⁵ esse modelo original de M-plastia não leva em conta a dinâmica de movimentação do tecido. Segundo Salasche,² após confecção do defeito cirúrgico, ele frequentemente assume uma forma mais ovalada devido às linhas de tensão naturais da pele. Com a distribuição dessas forças de tensão, após a sutura central e o descolamento dos tecidos adja-

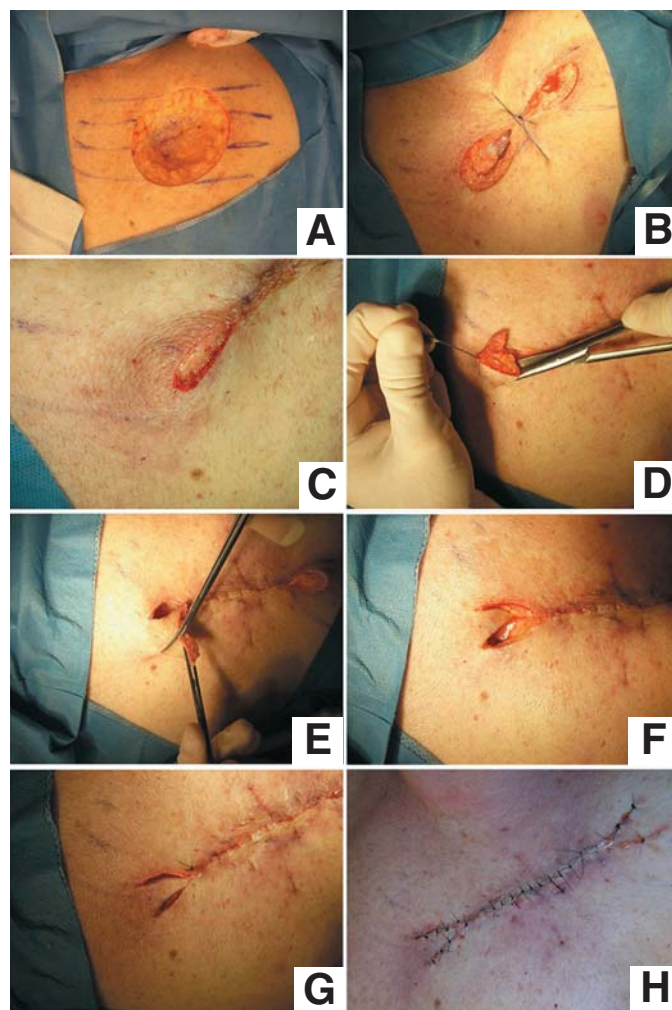


Figura 1: A. Defeito cirúrgico; B. Sutura central para aproximação das bordas; C. Protrusões apicais (*dog ears*) formadas; D. Incisões laterais; E e F. Secções dos triângulos e consequente formação do M; G. Aproximação medial e ancoragem do pedículo do M; H. Síntese da ferida

centes, ficam evidentes a quantidade de tecido a ser excisado e a angulação necessária para recorte dos braços do M. Por isso é vantajosa a confecção da M-plastia após esse ajuste inicial próprio do tecido, fazendo com que os principais objetivos da M-plastia pós-ajustada sejam alcançados.

Wisco and Wentzell⁵ propõem a realização da M-plastia inicialmente como descrito por Webster;¹ entretanto, os braços do M são localizados a uma distância igual ou superior à altura do defeito cirúrgico. Com o aumento da distância entre os braços do M, o ângulo apical é alargado, fazendo com que os vetores de força desse local se tornem progressivamente mais divergentes, resultando em diminuição das forças compressivas nas abas.

Na M-plastia modificada,³ é realizada inicialmente uma excisão fusiforme e, posteriormente, uma incisão paralela e lateral ao defeito cirúrgico, em um ou em ambos os polos, dependendo da localização da lesão. Forma-se uma aba na extremidade desejada, nos moldes da M-plastia, encurtando a excisão e

adaptando melhor a cicatriz às linhas de forças locais. Isso é particularmente importante nas áreas periorbitárias, evitando distorções nos tecidos vizinhos, e na região nasal, em que a contração da cicatriz pode levar à deformidade da asa do nariz.

Camacho⁴ propõe outra alteração na M-plastia tradicional, com bons resultados estéticos: a modificação no tamanho e forma dos braços do M em uma mesma extremidade da ferida, permitindo a retirada de dois triângulos de tamanhos diferentes, possibilitando a manutenção do tecido em sua posição natural ou respeitando os sulcos naturais de cada paciente.

Outro ponto importante é a utilização do pedículo do M como um pequeno retalho de avanço. Wisco and Wentzell⁵ ainda descrevem a fixação do pedículo em direção ao centro da ferida operatória, após seu fechamento central, sem avançar o pedículo mais que o necessário para sua acomodação. Com o avanço medial da aba como retalho, há diminuição das forças de tensão na região próxima ao centro da ferida operatória, havendo melhor acomodação do tecido e, consequentemente, melhor estética da cicatriz cirúrgica.

Diferentemente do proposto por Webster,¹ e descrito por Star, em 2001,⁶ a “*vertical mattress tip stitch*” foi utilizada na M-plastia pós-ajustada, para ancoramento do pedículo. Ela proporciona melhor fechamento, sem provocar protrusões na ponta da aba, mantendo íntegro o suprimento vascular do pedículo, além de evitar eversão da borda do defeito cirúrgico. A sutura é iniciada com padrão longe-longe, devendo estar localizada na derme reticular a alguns milímetros da borda

cirúrgica. Na volta, adota-se o padrão perto-perto, com a sutura em torno de 1mm das bordas da ferida e sem ultrapassar a derme papilar em profundidade. A ponta da aba do M deve ser horizontalmente transfixada na etapa perto-perto, alcançando a outra borda.

Em linhas gerais, a M-plastia pós-ajustada consiste na introdução dos conceitos de modificação da M-plastia, sugeridos por Asken³ e Camacho,⁴ à técnica de reparo de dog ears proposta por Salasche.² Ampliando essa conceituação, o pedículo do M pode, eventualmente, ser tracionado em direção ao centro, funcionando como um pequeno retalho de avanço, diminuindo a tensão medialmente na cicatriz. Consequentemente, a M-plastia pós-ajustada não apenas repara dog ears, mas desempenha papel ativo de reconstrução da ferida, dissipação das tensões envolvidas e melhor posicionamento das cicatrizes cirúrgicas.

CONCLUSÃO

A M-plastia pós-ajustada permite que maior quantidade de tecido íntegro seja poupada. Como não há marcação prévia na tentativa de evitar as protrusões apicais, é excisada exatamente a área de tecido protrusa. Esse procedimento resulta em melhor ajuste da técnica a cada paciente e maior precisão no reparo, já que permite respeito às linhas de tensão da pele. Além disso, há possibilidade de utilizar o pedículo do M como um pequeno retalho de avanço, resultando em melhor efeito estético da cicatriz. ●

REFERÊNCIAS

1. Webster RC, Davidson TM, Smith RC, Kitchens GG, Clairmont AA, Schwartzfeld TH, et al. M-plasty techniques. *J Dermatol Surg.* 1976;2(5):393-6.
2. Salasche SJ, Roberts LC. Dog-ear correction by M-plasty. *J Dermatol Surg Oncol.* 1984;10(6):478-82.
3. Asken S. A. Modified M-plasty. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12(4):369-73.
4. Camacho FM, Garcia-Hernandes MJ, Perez-Bernal AM. M-plasty in the treatment of carcinomas located on the interglabellar region. *Eur J Dermatol.* 1998;8(8):548-50.
5. Wisco OJ, Wentzell JM. When an M is a V: vector analysis calls for redesign of the M-plasty. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1271-6.
6. Star J. Surgical Pearl: The vertical mattress tip stitch. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):523-4.

Laser subdérmico no tratamento da hiperidrose axilar

Subdermal laser treatment of axillary hyperhidrosis

RESUMO

A hiperidrose axilar é patologia comum que implica distúrbios na vida social e profissional do paciente, necessitando de terapia adequada. Os tratamentos tradicionais incluem terapias tópicas, sistêmicas, iontoforese, toxina botulínica e procedimentos cirúrgicos. Uma nova técnica utilizando laser subdérmico tem apresentado ótimos resultados, poucos efeitos colaterais e alta satisfação do paciente. Relata-se caso de uso de laser subdérmico para hiperidrose axilar com excelente resposta.

Palavras-chave: hiperidrose; terapia a laser; toxinas botulínicas; procedimentos cirúrgicos ambulatoriais.

ABSTRACT

Axillary hyperhidrosis is a common pathology that disrupts patients' social and professional lives and requires appropriate therapy. Traditional treatments include topical and systemic therapies, iontophoresis, botulinum toxin, and surgical procedures. An innovative technique that uses subdermal laser has shown excellent results, few side effects and high patient satisfaction. This paper presents a case report of treating axillary hyperhidrosis with subdermal laser with an excellent response.

Keywords: hyperhidrosis; laser therapy; botulinum toxins; ambulatory surgical procedures.

INTRODUÇÃO

A hiperidrose ocorre em aproximadamente 3% da população e é considerada desordem de produção de suor excessivo, permanente e simétrico. Ocorre devido à hiperatividade das glândulas sudoríparas écrinas, independente do processo de termorregulação do estímulo simpático, desencadeada principalmente por estímulos emocionais.^{1,2}

A hiperidrose apresenta significativo impacto negativo na qualidade de vida do paciente, interferindo em seu relacionamento social e em suas atividades profissionais, não raro levando a quadros de ansiedade social.²

A forma primária é alteração funcional idiopática que se expressa por suor excessivo, tipicamente nas axilas, palmas, plantas e face. Comumente as axilas são as regiões mais afetadas, estando envolvidas em mais de 50% dos casos.³

Em 61,5% dos pacientes de um estudo prospectivo, a hiperidrose primária iniciou-se durante a puberdade, sendo a maioria (75%) mulheres. Nesse estudo, a hiperidrose foi classificada como palmar em 61,5% dos casos, plantar em 53,8% e axilar em 59,6%. Outras áreas foram menos comumente relatadas.⁴

Novas técnicas

Autores:

Sandra Tagliolatto¹
Oriete Gerin Leite²
Vanessa Barcellos Duque Estrada
Medeiros³

¹ Mestre em ciências pelo Departamento de Dermatologia Clínica e Cirúrgica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Médica dermatologista – Campinas (SP), Brasil.

³ Médica dermatologista – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Sandra Tagliolatto
Rua Luzitana, 740 - 4º andar
13015 121 Campinas SP
E-mail: dermoclinica@dermoclinica.med.br

Recebido em: 30/08/2011

Aprovado em: 14/03/2012

Trabalho realizada na clínica particular das autoras – Campinas (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Nenhum

Entre as opções terapêuticas tradicionais da hiperidrose primária incluem-se os sais tópicos de alumínio, a iontoforese, o uso de agentes anticolinérgicos orais, as intervenções cirúrgicas locais e a simpatectomia. Esses tratamentos, entretanto, apresentam-se muitas vezes limitados e/ou relacionados a efeitos colaterais.^{1,2}

Nos tratamentos não cirúrgicos os resultados são paliativos, porém as complicações, quando ocorrem, são transitórias, como as dermatites irritativas devido ao uso dos sais de alumínio tópicos.³

Já os procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos (excisão local ou a curetagem das glândulas sudoríparas axilares) ou ainda a utilização da simpatectomia apresentam-se como opções efetivas, seguras e permanentes para o tratamento da hiperidrose,^{1,2} porém são reservadas a casos graves, pois podem apresentar efeitos secundários não temporários, como a já bem conhecida hiperidrose compensatória, comumente observada no pós-operatório da simpatectomia e que pode afetar cerca de 48% dos pacientes operados.⁵

Em revisão recente sobre o tema, Gontijo e cols.⁶ referiram a técnica de lipossucção com curetagem como procedimento menos invasivo que as cirurgias abertas locais, com bons resultados e, portanto, como uma das primeiras opções de tratamento para a hiperidrose axilar.

O uso da toxina botulínica nos últimos anos tem mudado completamente o quadro do tratamento da hiperidrose axilar. Sua aplicação é fácil, rápida e eficaz na redução focal do suor e não apresenta sérios efeitos adversos, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes.³

Além de seu uso na área axilar, também pode ser aplicada na região palmoplantar, porém nessas localizações pode requerer técnicas de anestesia regional dificultando sua utilização. Outro inconveniente é o caráter temporário do seu efeito clínico.³

Para a hiperidrose axilar, o uso do laser subdérmico tem sido visualizado como ótima opção ao uso da toxina botulínica devido a seus longos resultados, à alta satisfação do paciente e aos poucos efeitos colaterais.⁶

Ichikawa e cols.⁷ demonstraram pela primeira vez a nova técnica no tratamento da osmidrose com ablação das glândulas sudoríparas através de aplicação subcutânea do laser Nd:YAG 1064nm. Relataram técnica minimamente invasiva, com alta eficácia, curto período de recuperação pós-operatória e durabilidade. No seguimento clínico do procedimento, após em média 8,8 meses, todos os 12 pacientes acompanhados pelo estudo estavam muito satisfeitos com os resultados.

Outro recente estudo utilizou o laser subdérmico no tratamento da hiperidrose axilar em 17 pacientes, com a prévia realização de testes de iodo-amido de Minor, de planimetria e anatomopatológicos subsequentes, demonstrando diminuição acentuada na sudorese excessiva. Esse método de tratamento demonstrou ter a vantagem de ser pouco invasivo e de alto grau de resolubilidade.⁸

É também descrito resultado satisfatório após terapia com laser subdérmico Nd:YAG 1320 em caso de hiperidrose refratária aos tratamentos anteriores.⁹

O laser de diodo de comprimento de onda de 924nm é absorvido pela gordura, e sua principal utilização é no tratamen-

to da gordura corpórea localizada,¹⁰ porém a atuação desse comprimento na gordura proximal às glândulas sudoríparas poderá destruí-las, devido ao aumento de calor local.⁹

RELATO DE CASO

Apresenta-se caso de uso do laser de 924nm (SlimLipo, Palomar, EUA) no tratamento da hiperidrose axilar.

Paciente de gênero masculino, 29 anos, apresentando hiperidrose axilar desde a infância, submetido a diversas aplicações de toxina botulínica, com excelentes resultados clínicos, com tempo de duração de efeito de aproximadamente sete meses.

Em busca de tratamento de caráter mais definitivo, decidiu-se pela realização do procedimento com o laser de comprimento de onda de 924nm, na região axilar.

MÉTODOS

Após a realização do teste de iodo-amido de Minor, o paciente foi fotografado e encaminhado à sala de procedimento. Realizou-se assepsia local com solução degermante de clorexedine a 2%, botão anestésico em local predefinido a fim de permitir boa movimentação da mão do cirurgião para a realização do procedimento e abertura de pertuito cutâneo com lâmina de bisturi número 11. Após a aplicação da anestesia tumescente de Klein na região axilar, houve a introdução da fibra óptica, que conduz o laser em questão.

Parâmetros específicos foram ajustados para a realização do procedimento: foi selecionada apenas a emissão do laser de 924nm, com potência de 10W. A fibra óptica foi movimentada de maneira lenta, em plano subdérmico, até a energia acumulada de 3,5kJ, quando o aumento da temperatura local começou a ser percebida ao toque. O mesmo procedimento foi realizado na axila contralateral. Curativo local compressivo foi realizado, e o paciente recebeu orientação de uso de antibioticoterapia profilática e restrição de exercícios vigorosos com os membros superiores nos primeiros dias, sendo liberado para as atividades rotineiras logo após o procedimento.

O tempo total de tratamento com o laser não excedeu cinco minutos por axila. O tempo total de execução do procedimento, somado ao tempo da assepsia local, da anestesia e do curativo, foi de 30 minutos.

RESULTADOS

Após uma semana, houve o primeiro retorno do paciente já com resultado observado clinicamente e alto grau de satisfação. O paciente não se queixou de dor ou desconforto após o procedimento, relatando-o como “tranquilo”. Não houve efeitos colaterais como queimadura, edema significativo, seroma ou redução da pilificação.

O segundo retorno do paciente ocorreu em 30 dias, quando foi realizado novamente o teste de iodo-amido de Minor e executado registro fotográfico. O paciente, nesse momento, referiu o procedimento como 100% efetivo, e a fotografia comparativa registra a ausência da sudorese local (Figura 1).

O paciente encontra-se em acompanhamento com resultados clínicos mantidos até o momento (dois meses após a realização do procedimento).



Figura 1: Teste do iodo-amido de Minor. Esquerda: antes do procedimento; Direita: um mês após o laser subdérmico

DISCUSSÃO

O tratamento da hiperidrose axilar grave é desafio médico. Por se tratar de condição benigna de impacto negativo na qualidade de vida do paciente, terapias minimamente invasivas, resolutivas e duráveis devem ser almejadas.

Relatou-se a aplicação do laser como nova alternativa no tratamento da hiperidrose axilar, um procedimento ambulatorial, de fácil e rápida execução, extremamente eficaz e de caráter duradouro.

Os resultados aqui apresentados são semelhantes ao descritos na literatura,⁷⁻⁹ tanto em relação à eficácia quanto ao mínimo desconforto pós-operatório. Estudos de longo prazo são necessários para melhor avaliação de sua durabilidade, uma vez que o maior tempo de seguimento descrito foi de 43 meses.⁸

Embora ainda com pouca disponibilização devido ao alto custo do aparelho em questão, o tratamento da hiperidrose axilar com laser subdérmico tem-se mostrado terapia promissora com alto grau de satisfação pelo paciente. ●

REFERÊNCIAS

1. Pomarède N. Management of axillary hyperhidrosis. *Ann Dermatol Venerol*. 2009;136 (Suppl) 4:S125-8.
2. Callejas MA; Grimalt R; Cladellas E. Hyperhidrosis update. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):110-8.
3. Grunfeld A; Murray CA; Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):87-102.
4. Marti N, Ramon D, Gamez L, Reig I, Garcia-Perez MA, Alonso V, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of primary hyperhidrosis: a prospective study of 52 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(7):614-21.
5. Macia I, Moya J, Ramos R, Rivas F, Urena A, Rosado G, et al. Primary hyperhidrosis. Current status of surgical treatment. *Cir Esp*. 2010;88(3):146-51.
6. Gontijo GT, Gualberto GV, Madureira NAB. Atualização no tratamento de hiperidrose axilar. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(2):147-51.
7. Ichikawa K, Miyasaka M, Aikawa Y. Subcutaneous laser treatment of axillary osmidrosis: a new technique. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(1):170-4.
8. Goldman A; Wollina U. Subdermal Nd-YAG laser for axillary hyperhidrosis. *Dermatol Surg*. 2008;34(6):756-62.
9. Kotlus BS. Treatment of refractory axillary hyperhidrosis with 1320 Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2011;13(4):193-5.
10. Weiss RA; Beasley K. Laser - assisted liposuction using a novel blend of lipid- and water selective wavelengths. *Laser Surg Med*. 2009;41(10):760-6.

Relato de caso

Autores:

Emi Dika¹
 Bianca Maria Piraccini²
 Pier Alessandro Fanti¹
 Sabina Vaccari¹
 Iria Neri¹
 Annalisa Patrizi¹

¹ MD, Departamento de Dermatologia,
 University of Bologna – Bolonha, Itália.

² MD, PHD, Departamento de Dermatologia,
 University of Bologna – Bolonha, Itália.

Correspondência para:

Emi Dika
 V. Massarenti 1, 40138
 Bologna, Italy
 E-mail: emi.dika3@unibo.it

Recebido em: 10/02/2012
 Aprovado em: 01/03/2012

Trabalho realizado na Divisão de
 Dermatologia do Departamento de Medicina
 Interna, Doenças Geriátricas e Nefrologia –
 University of Bologna – Bolonha – Itália.

Conflitos de interesse: Nenhum
 Suporte financeiro: Nenhum

Tumor ungueal após trauma mecânico

Nail tumor after mechanical trauma

RESUMO

Relatado caso de paciente de 62 anos de idade que desenvolveu massa nodular erosiva no aparelho ungueal após trauma em caçada, diagnosticada como melanoma amelanótico do aparelho ungueal. Esta lesão é frequentemente diagnosticada erroneamente, permanecendo sem tratamento adequado por longos períodos. As taxas de erro diagnóstico são descritas como sendo de até 85% nos casos em que o médico não possui especialização em dermatologia.

Palavras-chaves: melanoma; melanoma amelanotico; ferimentos e lesões.

ABSTRACT

This article describes the case of a 62-year-old patient who developed an erosive nodular mass on the nail apparatus after receiving a trauma during a hunting incident. The lesion was initially diagnosed as an amelanotic melanoma of the nail apparatus, illustrating the fact that this type of lesion is often misdiagnosed – up to 85% of the time if the physician lacks dermatological expertise – and remains untreated for prolonged periods.

Keywords: melanoma; melanoma, amelanotic; wounds and injuries.

Um paciente de 62 anos de idade foi encaminhado ao nosso serviço apresentando longo histórico de massa ulcerada nodular, localizada no dedo indicador da mão esquerda. O paciente, que exercia a profissão de salva-vidas na Marina di Ravenna na Itália, não apresentava qualquer outro problema em relação à sua saúde.

A massa surgiu como um nódulo de crescimento lento, resultando de um trauma mecânico ocorrido durante uma caçada e tendo sido tratado como lesão pós-traumática por alguns anos. O último tratamento a que o paciente havia sido submetido antes de ser encaminhado ao nosso serviço foi a oxigenoterapia hiperbárica.

Ao exame clínico, a lesão se apresentou como uma massa altamente vascularizada de 2,5 x 1,7cm, coberta por uma combinação de tecidos fibróticos e necróticos (Figura 1). A radiografia do dedo revelou reabsorção óssea, sendo necessária a realização de biópsia do leito ungueal. O resultado da histopatologia (Figura 2) revelou tumor constituído por células com citoplasma eosinófilico abundante, núcleos pleomórficos, necléolos proeminentes e grande número de figuras mitóticas atípicas infiltradas nos tecidos moles adjacentes e na falange distal. A imunomarcagem para a proteína S-100 revelou-se positiva, tendo



Figura 1: Características clínicas da massa ulcerada nodular, localizada no dedo indicador da mão esquerda.

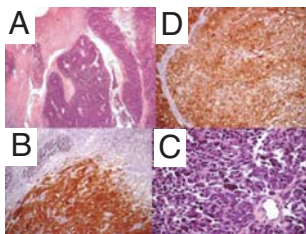


Figura 2: a, b, d Aspectos histológicos: Tumor formado por células com citoplasma eosinófilo abundante, núcleos pleomórficos, nucléolos proeminentes e abundância de corpos mitóticos atípicos (H&E 20X). Figura 2 c Acentuada coloração imunohistoquímica da proteína S-100 indica a presença de melanoma maligno (aumento original: 400x).

sido negativa para Melan-A, HMB-45, CD 34, desmina e mio-genina). Foi realizada a desarticulação da falange distal, com o diagnóstico de melanoma amelanótico ulcerado e profundidade de Breslow estimada em 3,1 mm (40; N0 M0).

O paciente foi submetido à biópsia do linfonodo sentinela e tomografia computadorizada do corpo inteiro, que resultaram negativas para metástases ou outras localizações para a doença. Doze meses após o diagnóstico, o paciente apresentou recorrência nos nódulos axilares (40; N1; M0) e foi submetido a dissecação axilar. Terapia adjuvante com interferon foi implementada com boa tolerância à droga.

O melanoma amelanótico do aparelho ungueal (MAU) é frequentemente diagnosticado erroneamente, não sendo tratado adequadamente por longos períodos.^{1,2} De fato, as taxas de erro diagnóstico são descritas como sendo de até 85% nos casos em que o médico não possui especialização em dermatologia.³ A consequência desse atraso diagnóstico, a taxa de sobrevivência em pacientes portadores de MAU é significativamente mais baixa do que as de pacientes portadores de outros tipos de melanoma, sendo de 10-30%, com uma sobrevivência de 5 anos (em comparação a 80% e sobrevivência de 5 anos para melanomas em outras localizações).^{1,3}

No caso descrito, não foi possível determinar se o melanoma se manifestou devido ao trauma causado ao tecido (segundo descrição do paciente) ou se tal correlação é inexistente. O trauma é considerado como fator predisponente para o desenvolvimento do MAU, dado que o tumor é mais comum nos dedos sujeitos a sofrer traumas com maior frequência, que os históricos dos pacientes frequentemente descrevem como traumas pre-

cedendo o surgimento da lesões.⁴ Não obstante, não há dados que confirmem a participação do trauma no desenvolvimento do MAU. De fato, o MAU pode ter estado presente no local antes da ocorrência do trauma, causando o enfraquecimento da lâmina ungueal e proporcionando menor resistência a traumas mecânicos. Em um estudo incluindo 33 casos de melanoma ungueal, não foi possível a confirmação da influência do trauma na patogênese primária das lesões. Por outro lado, o mesmo estudo revelou que o trauma ao tumor clinicamente aparente influencia significativamente o prognóstico para uma sobrevivência sem recorrência e para a sobrevivência em geral.⁵

Adicionalmente, o paciente descrito no presente estudo havia sido submetido à oxigenoterapia hiperbárica durante o ano anterior ao que o melanoma foi diagnosticado. Enquanto há estudos que sugerem que o oxigênio hiperbárico (HBO₂) pode apresentar efeitos que incentivem o desenvolvimento do cancer, levando à proliferação de células malignas e à angiogênese em tumores malignos,⁶ outros contradizem tal hipótese.⁷

Dado que o MAU do paciente em questão permaneceu inativo (sem metástases) durante vários anos, tendo iniciado a metastatização apenas após a cirurgia, também investigamos a hipótese da ocorrência de trauma cirúrgico que tenha piorado o prognóstico. No entanto, estudos recentes sugerem que biópsias incisivas de melanomas malignos não influenciam negativamente o prognóstico e são atualmente indicadas para o diagnóstico histopatológico de tumores em localização acral.⁸

Como resultado, concluímos que sempre se deve considerar a hipótese de que uma massa nodular erosiva no aparelho ungueal pode indicar a presença de um melanoma amelanótico e, dado que o diagnóstico precoce é fundamental para um bom prognóstico¹, uma biópsia deve ser realizada imediatamente. ●

REFERÊNCIAS

1. Harrington P, O'Kelly A, Trail LA, Freemont AJ. Amelanotic subungual melanoma mimicking pyogenic granuloma in the hand. *J Royal Coll Surg Edinb.* 2002;47(4):638-40.
2. De Giorgi V, Stante M, Carelli G, Carli P. Subungual melanoma: an insidious erythematous nodule on the nail bed, *Arch Dermatol.* 2005;141(3):398-3.
3. Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer.* 2000; 88(6):1484-91.
4. Mohrle M, Hafner HM. Is subungual melanoma related to trauma? *Dermatology.* 2002; 204(4):259-61.
5. Bormann G, Marsch WC, Haerting J, Helmbold P. Concomitant traumas influence prognosis in melanomas of the nail apparatus. *Br J Dermatol.* 2006;155(1): 76-80.
6. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy?. *Undersea Hyperb Med.* 2003;30(1):1-18.
7. Johnson RJ, Wiseman N, Lauchlan SC. The effect of hyperbaric oxygen on tumour metastases in mice. *Clin Radiol.* 1971;22(4):538-40.
8. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, Forschner A, Leiter U, Held L, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(3): 316-8.

Aplicação transepidérmica de medicamento associado a terapia fotodinâmica no tratamento de ceratoses actínicas

Transepidermal application of medication combined with photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis

RESUMO

A terapia fotodinâmica (TFD) tópica é método consagrado no tratamento de alguns tipos de cânceres de pele não melanoma. Recentemente, vem sendo descritas modificações no protocolo-padrão com o objetivo de aumentar sua eficácia terapêutica. Relatam-se casos de duas pacientes com ceratoses actínicas múltiplas tratadas simultaneamente com o protocolo-padrão de metilaminolevulinato (MAL-TFD) e com um protocolo modificado, pelo uso de radiofrequência fracionada (RF) associada ao ultrassom (US), em duas áreas diferentes, simetricamente acometidas. O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia da aplicação transepidérmica de medicamento na TFD através da associação de métodos como nova proposta terapêutica.

Palavras-chave: fotoquimioterapia; ácido aminolevulínico; ceratose actínica; técnicas de ablação.

ABSTRACT

Topical photodynamic therapy is an established method of treating some types of non-melanoma skin cancers. Modifications to the standard protocol have recently been adopted that increase its therapeutic efficacy. This case study describes two female patients with multiple actinic keratoses who were simultaneously treated with the standard and modified protocols for methyl aminolevulinate and fractional radiofrequency combined with ultrasound in two different, symmetrically located, affected areas. This study's objective is to evaluate the effectiveness of the transepidermal application of drugs in photodynamic therapy combined with new methods such as the proposed treatment.

Keywords: photochemotherapy; aminolevulinic acid; keratosis, actinic; ablation techniques.

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (TFD) é baseada em reação química ativada por luz utilizada para a destruição seletiva de um tecido, sendo necessária a presença de um agente fotossensibilizante, como o ácido aminolevulínico (ALA) ou o metilaminolevulinato (MAL), de uma fonte de luz e do oxigênio.¹ Entre suas principais indicações está o tratamento das ceratoses actínicas (CA) múltiplas. Diversas outras dermatoses, como infecções, acne e fotorrejuvenescimento, também vêm sendo descritas na literatura.²

A técnica consiste em duas etapas. Na primeira, o agente fotossensibilizante é acumulado preferencialmente nas células tumorais. Na segunda, a lesão-alvo fotossensibilizada é exposta à luz de comprimento de onda que coincida com o espectro de absorção do agente fotossensibilizante utilizado. Um dos fatores limitantes dessa técnica é a capacidade de penetração e distribuição do agente fotossensibilizante usado no tecido-alvo. É sabido que a camada córnea age como uma barreira à passagem de medicamentos na pele.³ Com o objetivo de ultrapassar essa bar-

Relato de Caso

Autores:

Luiza Erthal de Brito Pereira Kassuga¹
Maria Cláudia Almeida Issa²
Natália Stroligo Chevrant³

¹ Médica residente do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

² Doutora em dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ) e professora adjunta do Departamento de Medicina Clínica (Dermatologia) da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

³ Médica residente do Serviço de Dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Maria Cláudia Almeida Issa
Praia de Icarai número 139 apto 702
Icarai
24230 001 Niterói RJ
E-mail: mariaclaudia@predialnet.com.br

Data de submissão: 17/10/2011

Data de aprovação: 19/02/2012

Trabalho realizado no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ) Brasil.

Conflitos de interesse: A pesquisadora Dra. Maria Cláudia de Almeida Issa é consultora da Alma Lasers.

Suporte financeiro: O metilaminolevulinato foi doado pelo laboratório Galderma.

reira, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas para permitir a melhor permeação cutânea de diferentes substâncias – é o que se chama de penetração transepidérmica dos medicamentos, TED em inglês (*transepidermal drug delivery*).³⁻⁸

Com base no fato de que métodos ablativos fracionados alteram a barreira cutânea,^{3,7} um equipamento que associa radio-frequência (RF) fracionada e ultrassom (US) foi desenvolvido, introduzindo o novo conceito de TED. Essa técnica baseia-se na abertura de canais microscópicos na pele pela RF fracionada associada à força de impacto do US de baixa frequência para propiciar as moléculas através desses canais previamente formados.

O uso de método ablativo fracionado associado à TFD foi descrito por Haedersdal et al.³ através de um ensaio utilizando animais, que demonstrou maior penetração de MAL até a derme profunda. Outros estudos também citam essa técnica com a finalidade de aumentar a eficácia da TFD tópica.⁸⁻¹⁰

Com o objetivo de comparar a eficácia clínica do tratamento-padrão de TFD usando tempo de incubação de três horas com o protocolo modificado através da associação de RF fracionada e US à TFD com tempo de incubação de uma hora, relatam-se os casos de duas pacientes portadoras de CA múltiplas.

RELATO DO CASO

Duas pacientes do sexo feminino com idades de 59 e 63 anos, fototipos II e III, foram submetidas a dois protocolos de tratamento. Aplicaram-se o protocolo-padrão de MAL-TFD no antebraço esquerdo e o protocolo modificado no outro antebraço (Figuras 1 e 2). O protocolo-padrão consistiu na limpeza da área a ser tratada com gaze e álcool, curetagem superficial das lesões ceratóticas e aplicação do MAL (um grama por área tratada), seguida de oclusão com filme plástico e proteção luminosa com papel-alumínio por três horas. No protocolo modificado, após a higiene da pele, foi realizada a RF fracionada com o equipamento Accent Legato® (Alma Lasers Ltda., Israel) com a ponteira rolete com 45 Watts de potência, duas passadas cruzadas em toda a área (Figura 3). O MAL foi aplicado imediatamente após a RF (Figura 4). A segunda etapa consistiu no uso do US de impacto (27kHz) com os seguintes parâmetros: 50 Hertz de frequência e 80% de impacto do pulso (Figura 5). Foi aplicado em movimentos circulares durante 60 segundos em cada área de 10x10cm. Posteriormente, foi feita a oclusão da mesma forma que no protocolo-padrão, entretanto pelo tempo reduzido de uma hora. O período de incubação-padrão de três horas utilizado no lado esquerdo foi reduzido para uma hora no lado direito, local em que foi feito preparo com RF fracionada e US prévios. Antes da iluminação, o excesso de creme foi removido com gaze e soro fisiológico 0,9%. A pele foi iluminada com LED vermelha 630nm Aktilite® (Photocure ASA, Noruega). Os parâmetros da LED foram 37J/cm² por período de tratamento (sete a dez minutos), de cada lado. Ambas as pacientes foram submetidas a apenas uma sessão de tratamento. Foram acompanhadas no consultório particular após 24 e 48 horas, sete, 14 e 30 dias, três e seis meses.

Durante o procedimento com a RF fracionada, as pacientes queixaram-se de dor discreta tipo queimação ou



Figura 1: Paciente 1 antes do tratamento



Figura 2: Paciente 2 antes do tratamento

ardência de baixa intensidade. O US causou apenas calor local. Dor de intensidade média a alta foi relatada durante a exposição à luz em ambos os lados, sem diferença em sua intensidade. No pós-operatório, foi observado eritema e edema, e formação de crostas em ambos os lados, embora mais evidentes no lado tratado com protocolo modificado.

A avaliação da eficácia clínica baseou-se na diminuição do número de CA e na melhora da textura e cor da pele. Foi observada redução do número de CA após um mês e seis meses de tratamento. Melhora da textura e pigmentação da pele foram observadas em ambos os lados, porém mais evidente no lado tratado com RF e US previamente.

Durante as reavaliações, foi observada diminuição objetiva do número de CA em ambos os lados, principalmente naquele tratado com o protocolo modificado (Tabela 1). A paciente 1 apresentava antes do tratamento 34 lesões no antebraço direito e 54 no antebraço contralateral. Após seis meses da aplicação dos protocolos, havia oito lesões no lado direito (pro-



Figura 3: Aplicação da RF fracionada no antebraço direito da paciente 2



Figura 6: Paciente 1 seis meses depois do tratamento



Figura 4: Aplicação do MAL após a RF fracionada no antebraço direito da paciente 2



Figura 5: Aplicação do US de impacto no antebraço direito da paciente 2

Tabela 1: Porcentagem de redução das CA seis meses após a TFD no lado direito (protocolo modificado) e esquerdo (MAL-TFD-padrão).		
Antebraço direito	Paciente 1	Paciente 2
Pré-TFD modificada	34	24
Pós-TFD modificada (6 meses)	8	2
Redução	76,4%	91,6%
Antebraço esquerdo	Paciente 1	Paciente 2
Pré-TFD-padrão	54	21
Pós-TFD-padrão (6 meses)	34	6
Redução	37%	71,4%

toloco modificado) e 34 no lado esquerdo (MAL-TFD-padrão). Na paciente 2, inicialmente com 24 lesões no antebraço direito e 21 no antebraço esquerdo, após a TFD, foram contadas no lado direito (protocolo modificado) duas lesões e no lado esquerdo (MAL-TFD padrão) seis lesões (Figuras 6 e 7).

DISCUSSÃO

A TFD é uma modalidade terapêutica relativamente recente no tratamento dos cânceres de pele não melanoma.¹ Apresenta vantagens como alta eficácia, rápido tempo de recuperação e excelente resultado estético.² Entretanto, algumas propostas são descritas para aumentar a eficácia clínica da TFD tópica, como desenvolvimento de novos sensibilizante tópicos e associação de técnicas no preparo da pele para TFD.⁸⁻¹⁰ Métodos ablativos fracionados como laser e RF associados ao US podem aumentar a capacidade de penetração de substâncias hidrofílicas e macromoléculas até a derme, e são descritos como mecanismos inovadores para a aplicação transepidérmica dos medicamentos.^{3,6,8-10}



Figura 7: Paciente 2 seis meses depois do tratamento

A avaliação da eficácia clínica foi baseada na diminuição do número de CA e na textura e cor da pele. Foram observadas redução das CA após um mês e seis meses de tratamento. Melhora da textura e pigmentação da pele foram observadas em ambos os lados, porém mais evidente no lado tratado com RF e US previamente.

Acredita-se que o aumento da penetração do MAL no tratamento das CA pela via transepidérmica poderá contribuir na redução do tempo de incubação do MAL. Através deste ensaio clínico, foi observado que a TFD associada à aplicação transepidérmica do MAL com incubação de uma hora não só foi eficaz no tratamento das CA como também apresentou resultados melhores que o protocolo-padrão. Mais estudos são necessários para avaliar esnovo conceito de aplicação e preparo da TFD. ●

REFERÊNCIAS

1. Galvão LEG, Gonçalves HS, Sousa ARD, Silva LACT, Siqueira IA. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate hydrochloride for actinic keratosis and non-melanocytic cutaneous neoplasia. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(4):285-90.
2. Almeida Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Farias RE, Pureza M, Raggio Luiz R, Manela-Azulay M. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in photodamaged skin by photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2009;161(3):647-53.
3. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO₂ Laser-Assisted Drug Delivery. *Lasers Surg Med*. 2010;42(2):113-22.
4. Prausnitz MR. A practical assessment of transdermal drug delivery by skin electroporation. *Adv Drug Delivery Rev*. 1999;35(1):61-76.
5. Henry S, McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated micro-needles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci*. 1998; 87(8): 922-5.
6. Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. *Research focus DDT*. 2004; 15(9):670-6.
7. Sintov AC, Krimberk I, Dantel D, Hnnan T, Sohn Z, Levin G. Radiofrequency-driven skin microchanneling as a new way for electrically assisted transdermal delivery of hydrophilic drugs. *J Control Release*. 2003; 89(2):311-20.
8. Letada PR, Shumaker PR, Uebelhoefer NS. Demonstration of protoporphyrin IX (PpIX) localized to areas of palmar skin injected with 5-aminolevulinic acid (ALA) and pre-treated with a fractionated CO₂ laser prior to topically applied ALA. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010;7(2):120-2.
9. Haedersdal M, Katsnelson J, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, et al. Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO(2) laser pretreatment. *Lasers Surg Med*. 2011;43(8):804-13.
10. Forster B, Klein A, Szeimies RM, Maisch T. Penetration enhancement of two topical 5-aminolaevulinic acid formulations for photodynamic therapy by erbium:YAG laser ablation of the stratum corneum: continuous versus fractional ablation. *Exp Dermatol*. 2010;19(9):806-12.

Cirurgia micrográfica de Mohs em tricoblastoma recidivado

Mohs Micrographic Surgery on recurrent trichoblastoma

RESUMO

O tricoblastoma é tumor anexial raro, benigno, de crescimento lento e bem-circunscrito. Apesar de ser considerado neoplasia benigna, existem casos de tricoblastomas com comportamento agressivo. Relata-se o caso de uma paciente do sexo feminino, de 66 anos, com lesão tumoral recidivante e de crescimento contínuo na asa nasal direita tratada com cirurgia micrográfica de Mohs.

Palavras-chave: cirurgia de Mohs; neoplasias cutâneas; retalhos cirúrgicos.

ABSTRACT

Trichoblastoma is a slow-growing and well-circumscribed rare adnexal tumor. Although considered a benign neoplasm, there are cases of aggressive trichoblastomas. This paper reports a case of a 66-year-old female patient with a recurrent and continuously growing tumor in the right nasal wing that was treated with Mohs Micrographic Surgery.

Keywords: mohs surgery; skin neoplasms; surgical flaps.

INTRODUÇÃO

O tricoblastoma é tumor de anexo raro, benigno e de crescimento lento. Foi inicialmente descrito por Headington,¹ em 1970, como tumor de origem folicular, bem-circunscrito. Mais tarde, Ackerman et al.² usaram tricoblastoma como termo genérico para neoplasias cutâneas benignas, com margens bem-definidas e que apresentavam predomínio de células foliculares germinativas. É caracterizado clinicamente por nódulos solitários simétricos, em geral na região de cabeça e pescoço, com bordas lisas e bem-delimitadas, quase sempre inferiores a 3cm, acometendo tipicamente pacientes nas quinta e sexta décadas de vida.³

Histologicamente, os tricoblastomas se caracterizam por ninhos de células basaloides bem-delimitados, com diferenciação folicular, envolvendo a derme e podendo chegar ao subcutâneo. Esses ninhos são de diferentes tamanhos, com células em paliçada na periferia, rodeadas de um estroma fibrocelular que mimetiza a bainha do folículo. Fendas, mucina e atipia celular significativa estão ausentes.⁴

Uma grande dificuldade é o diagnóstico diferencial do tricoblastoma com o carcinoma basocelular (CBC), que se baseia sobretudo no grau de diferenciação folicular dessas neoplasias. As principais características do tricoblastoma que o distinguem do CBC incluem a ausência de fendas entre os blocos de células

Relato de Caso

Autores:

Luciana Takata Pontes¹
André Luiz Simião²
Fernando dos Ramos Seugling³
Rafael Fantelli Stelini⁴
Maria Leticia Cintra⁵
Elemir Macedo de Souza⁶
Aparecida Machado Moraes⁷

¹ Médica dermatologista; responsável pelo Grupo de Cirurgia Micrográfica de Mohs do Hospital Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

² Médico dermatologista; participante do Grupo de Cirurgia Micrográfica de Mohs do Hospital Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

³ Residente do 3o ano de dermatologia do Hospital Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

⁴ Médico assistente do Departamento de Patologia do Hospital Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Chefe do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

⁶ Chefe da disciplina de dermatologia do Hospital Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

⁷ Professora doutora em dermatologia e chefe do Departamento de Cirurgia Dermatológica do Hospital Central da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Luciana Takata Pontes
Rua Prof Luiz de Padua, 120, casa 5
13087 555 Campinas SP
E-mail: lupontesmed36@yahoo.com.br

Data recebimento: 21/02/2012

Data aprovação: 20/03/2012

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Nenhum

basaloides e o estroma, ausência de mucina, presença de um estroma fibrocelular característico e de estruturas que mimetizam as papilas foliculares e o bulbo. Nos casos de CBCs com extensa diferenciação pilar, porém, a diferenciação com o tricoblastoma torna-se muito difícil. Nesses casos pode-se recorrer ao estudo imuno-histoquímico. Alguns dos marcadores utilizados são o CD 34 e o CD 10 (positivos no estroma do tricoblastoma e negativos no estroma do CBC). Outro marcador importante é o BCL 2, que se encontra distribuído na periferia dos blocos epiteliais do tricoblastoma e se apresenta com distribuição difusa nos blocos epiteliais do CBC.⁵

Apesar de considerados neoplasias benignas, há tumores com características clínicas e histológicas de um tricoblastoma que apresentam evolução agressiva. A definição desses casos como tricoblastoma de comportamento agressivo ou CBC com extensa diferenciação pilar ainda é considerada um grande desafio.

Relata-se a seguir um caso de tricoblastoma de comportamento agressivo tratado com cirurgia micrográfica de Mohs (CMM).

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 66 anos, encaminhada pela cidade de origem após recidiva de lesão tumoral na asa nasal direita. A paciente referia crescimento contínuo da lesão. O diagnóstico do laudo anatomopatológico era de CBC nodular (Figura 1).

Realizada revisão das lâminas, observou-se a presença de blocos de células basaloides, com paliçada na periferia; presença de um estroma celular ao redor dos blocos epiteliais, com ausência de derme normal; ausência de fendas entre os blocos epiteliais e o estroma; ausência de mucina e presença de estruturas que mimetizavam a papilas foliculares e o bulbo (Figura 2). O mesmo material foi submetido ao estudo imuno-histoquímico, sendo positivo para CD 34 e CD 10 no estroma e positivo para BCL-2 na periferia dos blocos epiteliais (Figura 3).

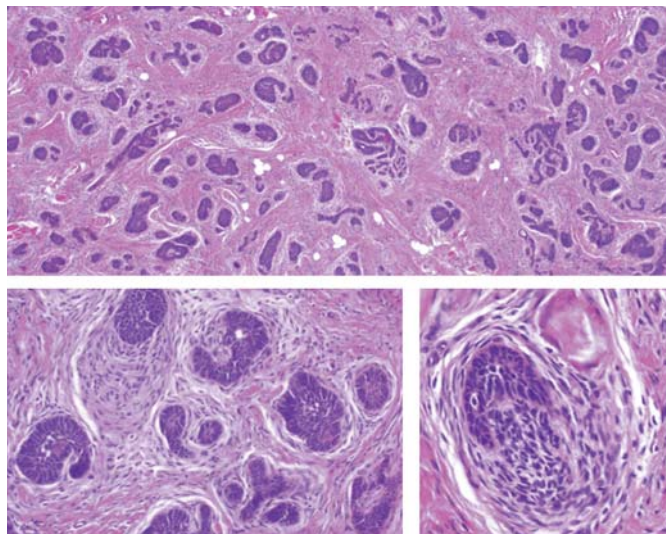


Figura 2: Histopatológico da lesão

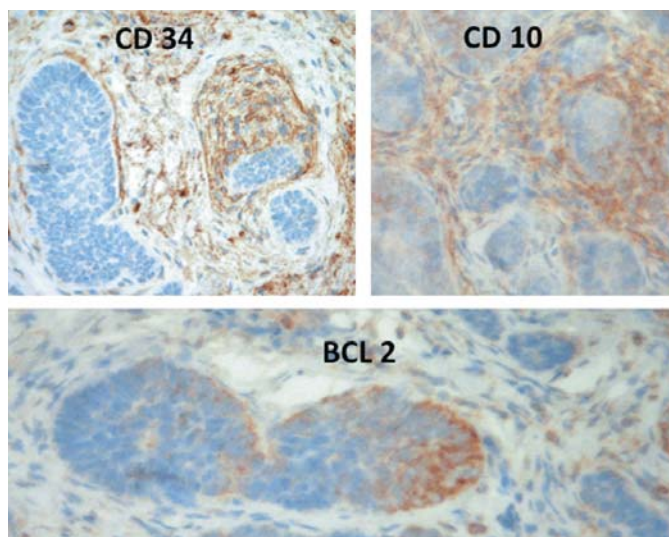


Figura 3: Estudo imuno-histoquímico



Figura 1: Lesão tumoral na asa nasal direita

Desse modo, fez-se o diagnóstico de tricoblastoma e pelo comportamento agressivo e localização da lesão, optou-se pela cirurgia micrográfica de Mohs (CMM).

A lesão foi dividida em quatro fragmentos para avaliação das margens laterais e dois fragmentos para avaliação das margens profundas. No primeiro estágio da cirurgia, todas as margens laterais estavam livres de neoplasia, porém os dois fragmentos da profundidade estavam positivos para células tumorais. Foi realizada a ampliação da profundidade, sendo que nesse segundo estágio, todas as margens de ampliação estavam livres da neoplasia.

A reconstrução do defeito final foi através de um retalho em avanço malar seguido por um retalho de transposição do sulco nasogeniano para reconstrução da asa nasal, com retirada do excesso de pele supralesional, sem enxerto de cartilagem (Figuras 4 e 5).

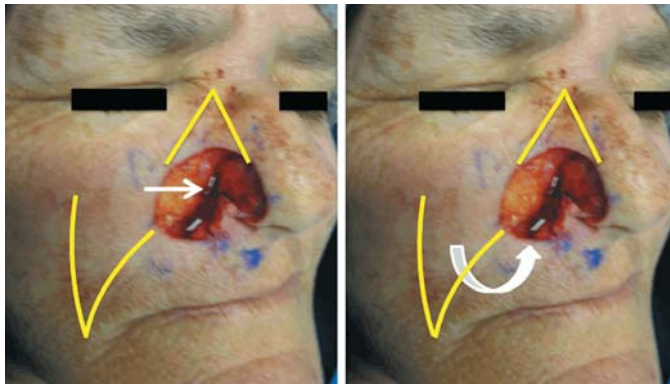


Figura 4: Defeito final após dois estádios de CMM e esquema para a reconstrução via retalho de avanço malar e transposição de sulco nasogeniano



Figura 5: Comparação entre lesão inicial e defeito final (acima); paciente no sétimo e no 14º PO

Não houve intercorrências no intra e no pós-operatório. Nove meses após a cirurgia, a paciente não apresenta sinais clínicos de recidiva tumoral.

DISCUSSÃO

O tricoblastoma é tumor de anexo raro, de crescimento lento e bem-circunscrito; ainda que benigno, existem relatos de casos de tricoblastomas com evolução mais agressiva.^{6,7,8}

Apesar das diferenças histológicas classicamente conhecidas, o diagnóstico diferencial de um tricoblastoma com o CBC é de extrema dificuldade, principalmente quando este último apresenta diferenciação pilar. Além disso, embora rara, a transformação maligna pode ocorrer, principalmente em pacientes mais idosos.⁹ Dessa forma, acredita-se na necessidade de rigoroso acompanhamento clínico e prudência na conduta cirúrgica desses casos.

A paciente aqui focalizada apresentava uma lesão tumoral na asa nasal direita, com características histológicas e perfil imuno-histoquímico compatíveis com tricoblastoma, porém de caráter recidivante e crescimento contínuo.

Optou-se pela CMM, levando em consideração que a neoplasia acometia grande parte da asa nasal, com risco significativo de comprometimento funcional e estético, além da possibilidade de ser um tricoblastoma de comportamento agressivo, já que se tratava de lesão tumoral recidivante em paciente idosa.

O fechamento do defeito final realizou-se através de um avanço malar seguido por uma transposição de pele da região do sulco nasogeniano para reconstrução da asa nasal. Outras opções aventadas no momento da cirurgia foram o retalho frontal ou indiano ou um enxerto composto de pele e cartilagem auricular.

O retalho frontal seria boa opção, já que os resultados estéticos e funcionais geralmente são bem satisfatórios.¹⁰ Porém, além da necessidade de dois ou mais tempos cirúrgicos para correção do pedículo, a cirurgia estava sendo realizada sob anestesia local, sem sedação, o que dificultaria a realização do procedimento pelo desconforto da paciente.

O enxerto composto foi descartado devido à profundidade do defeito, que, mesmo com sustentação cartilaginosa, provavelmente acabaria por levar a uma retração local com significativo comprometimento estético e funcional.

Existe apenas um caso de tricoblastoma de comportamento agressivo descrito na literatura,⁶ possivelmente em decorrência da dificuldade de se distinguir o tricoblastoma agressivo do carcinoma tricoblástico (CBC originário de um tricoblastoma).¹¹

Os autores deste artigo classificaram o tumor descrito como tricoblastoma levando em consideração as características histológicas (ausência de fendas entre os blocos de células basaloides e o estroma, ausência de mucina, presença de um estroma fibrocelular característico e de estruturas que mimetizam as papilas foliculares e o bulbo) e as imuno-histoquímicas (positividade para CD 34 e CD 10 no estroma e para BCL-2 na periferia dos blocos epiteliais). A história clínica de recidivas com destruição e infiltração local leva-os a acreditar ser esse um caso raro de tricoblastoma de comportamento agressivo.

Há apenas dois casos na literatura de tricoblastomas operados através da CMM.^{3,6} Em um deles a opção pela CMM foi a localização palpebral do tumor, local onde se deseja preservar o máximo de pele sadia possível para melhor resultado funcional e estético. No segundo caso, a opção pela CMM foi o caráter agressivo da neoplasia.

Este caso demonstra a utilidade da cirurgia micrográfica de Mohs no tratamento do tricoblastoma de comportamento agressivo, além de ressaltar a necessidade de acompanhamento clínico e indicação cirúrgica adequada nos casos de potencial agressividade desse tumor anexial. ●

REFERÊNCIAS

1. Headington JT. Differentiating neoplasms of hair germ. *J Clin Pathol*. 1970; 23(6): 464-71.
2. Ackerman AB, de Virag PA, Chongchitnant N. Neoplasm with follicular differentiation. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 357-472.
3. Johnson TV, Wojno TH, Grossniklaus HE. Trichoblastoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011; 27(6):e148-9.
4. LeBoit PE. Trichoblastoma, basal cell carcinoma, and follicular differentiation: what should we trust? *Am J Dermatopathol*. 2003; 25(3):260-3.
5. Kurzen H, Esposito L, Langbein L, Hartschuh W. Cytokeratins as markers of follicular differentiation: an immunohistochemical study of trichoblastoma and basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2001;23(6):501-9.
6. Cowen EW, Helm KF, Billingsley EM. An unusually aggressive trichoblastoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(2 Pt 2):374 -7.
7. Kang TW, Kang H, Kim HO, Song KY, Park YM. Trichoblastoma in a child. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):476 -7.
8. Menick FJ. Complex Nasal Reconstruction: A Case Study: Composite Defect. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2011; 19(1):197-211.
9. Rofagha R, Usmani AS, Vadmal M, Hessel AB, Pellegrini AE. Trichoblastic carcinoma: a report of two cases of a deeply infiltrative trichoblastic neoplasm. *Dermatol Surg*. 2001;27(7):663-6
10. Schulz T, Proske S, Hartschuh W, Kurzen H, Paul E, Wünsch PH. High-grade trichoblastic carcinoma arising in trichoblastoma: a rare adnexal neoplasm often showing metastatic spread. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(1):9-16.
11. Helm KF, Cowen EW, Billingsley EM, Ackerman AB. Trichoblastoma or trichoblastic carcinoma? *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44(3):547

Carcinoma basocelular, estruturas crisálides, oncogenes e nevo sebáceo: algumas considerações

Basal Cell Carcinoma, chrysalides-like structures, oncogenes, and sebaceous nevus: some considerations

RESUMO

A dermatoscopia é ferramenta diagnóstica cada vez mais utilizada no diagnóstico dos tumores cutâneos não melanocíticos. O carcinoma basocelular apresenta algumas estruturas bastante sugestivas de seu diagnóstico. O achado de estruturas crisálides é também frequente em outros tumores benignos e malignos da pele. Seu significado no carcinoma basocelular ainda está por ser determinado. O HPV é vírus de potencial oncogênico. Sua participação na fisiopatogenia do carcinoma basocelular ainda não foi claramente entendida.

Palavras-chave: carcinoma basocelular; dermatoscopia; oncogenes

ABSTRACT

Dermoscopy is increasingly used to diagnose non-melanocytic skin tumors. Basal cell carcinoma presents some highly suggestive structures for its diagnosis. The presence of chrysalides-like structures is also frequently found in other benign and malignant skin tumors, and their significance in basal cell carcinoma has yet to be determined. HPV is a virus with oncogenic potential and its involvement in the pathogenesis of basal cell carcinomas is also not yet clearly understood.

Keywords: carcinoma, basal cell; dermatoscopy; oncogenes

INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a mais frequente das neoplasias malignas. Apesar de seu comportamento pouco agressivo na maioria das vezes, alguns pacientes sofrem mutilações de nariz, orelhas, lábios e face de um modo geral, e até a enucleação do globo ocular pode ser necessária. A dermatoscopia é ferramenta na detecção precoce desses tumores. Os achados dermatoscópicos mais frequentes no CBC são glóbulos, pontos, áreas brancas ou cinza-acastanhadas amorfas e úlceras. O padrão vascular mais comum é o de vasos arboriformes, além de telangiectasias finas e eritema difuso.¹

O nevo sebáceo (NS) é hamartoma congênito que afeta mais frequentemente o couro cabeludo ou face, sendo representado clinicamente por placa amarelada de superfície verrucosa.

Dermatoscopia aplicada

Autores:

Francisco Burnier Pereira¹
Tulia Cuzzi²

¹ Doutor em dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); preceptor do Instituto de Dermatologia Prof. Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Professora adjunta de patologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dr. Francisco Burnier Pereira
Rua: Visconde de Pirajá 351/520 - Ipanema
22410 003 - Rio de Janeiro - RJ
E-mail: fburnier@imagelink.com.br

Recebido em: 10/03/2012
Aprovado em: 16/03/2012

Trabalho realizado na clínica privada do autor – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesses: Nenhum.
Suporte financeiro: Nenhum.

Algumas neoplasias secundárias podem surgir sobre o NS.² Enquanto a participação do HPV na fisiopatogênese do carcinoma escamoso está bem definida, sabe-se pouco sobre seu papel no CBC.³

São apresentados dois casos que ilustram essas considerações e posterior discussão.

CASO 1

Paciente de 56 anos, do sexo masculino, branco, apresentando lesão papulosa de aproximadamente 1cm no maior diâmetro, localizada na região escapular direita, referindo dor e crescimento lento.

Clinicamente, observou-se pápula perolada, com eritema e áreas de pigmentação. Na dermatoscopia com luz polarizada evidenciaram-se os achados na figura 1.

Foi realizada biópsia por punch, com o exame histopatológico conforme demonstrado na figura 2.

CASO 2

Paciente de 20 anos, do sexo masculino, branco, com lesão congênita em couro cabeludo apresentando crescimento e sangramento recentes. Clinicamente, evidenciou-se placa amarelo-eritematosa de 2cm de diâmetro, ulcerada, com lesão vegetante e de aspecto papilomatoso. A dermatoscopia denotou os achados visualizados nas figuras 3 e 4.

O exame histopatológico evidenciou epiderme com hiperqueratose, paraceratose focal, papilomatose e acantose irregular. Na derme, representada em suas porções mais altas, basicamente desprovida de folículos pilosos, com alguns brotos foli-

culares e poucas glândulas sebáceas, observou-se estrutura glandular anexial dilatada com diferenciação apócrina focal (hidrocistoma-símile). Em outros segmentos epiteliais, notou-se hiperplasia de queratinócitos basalóides cujos agrupamentos apresentavam paliçada nuclear periférica e retração estromal, projetando-se para a derme subjacente (Figura 5).

DISCUSSÃO

A descrição das estruturas crisálides veio com o advento da dermatoscopia de luz polarizada. Tais estruturas têm sido muito úteis no diagnóstico dos melanomas e relacionadas à regressão e invasão dérmica. As crisálides têm distribuição ortogonal no melanoma, enquanto a formação de rosetas é mais observada nas lesões actínicas. No CBC, essas estruturas estão desorganizadas, formando linhas ou áreas brancas brilhantes, que foram observadas no exame do primeiro paciente.⁴

Ainda não se sabe o significado das estruturas crisálides no CBC, entretanto, elas têm sido encontradas em até 50% dos casos e parecem configurar mais um elemento dermatoscópico dessas lesões. Enquanto alguns autores associam a presença das crisálides à espessura do tumor, outros preferem relacioná-las a presença de fibroplasia estromal, principalmente nos subtipos morfeaformes e infiltrativos.⁴ É possível que as crisálides tenham participação no clássico brilho perolado visto ao olho nu.

O surgimento de neoplasias secundárias no NS é raro antes da puberdade. Sabe-se atualmente que o CBC surge em aproximadamente 0,8% dos pacientes portadores desse tipo de lesão. A maioria dos casos citados tratava-se na verdade de tricoblastomas.²

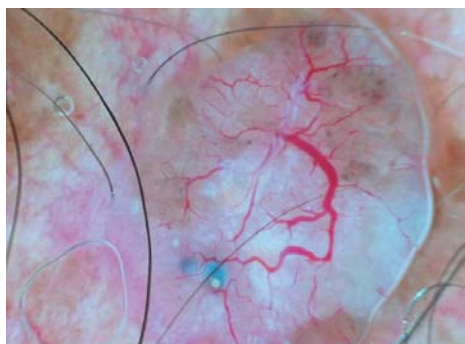


Figura 1: Exame dermatoscópico de luz polarizada evidenciando lesão globosa com pontos, glóbulos cinza-azulados, ninhos ovóides, vasos arboriformes exuberantes e estruturas brancas brilhantes em faixa e outras arredondadas

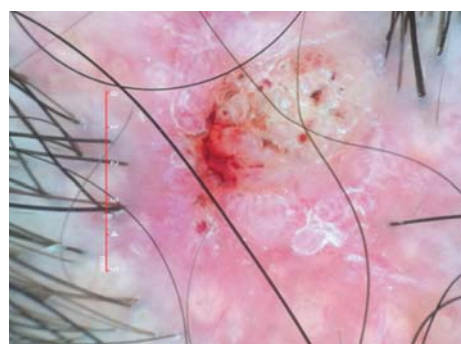


Figura 3: Eritema difuso envolvendo estruturas lobulares amareladas. Ao centro, na porção superior, estruturas papilomatosas irregulares com pontos hemorrágicos no centro. Percebe-se área de sangramento compatível com ulceração

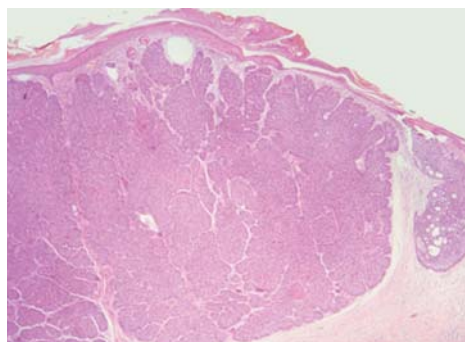


Figura 2: Epiderme adelgada e retificada sobre lesão nodular dérmica composta por células basalóides (objx(Figura 1)4)



Figura 4: Na extremidade occipital da lesão, nota-se o eritema difuso borrando as estruturas lobulares amareladas, com melhor visualização das telangiectasias finas esboçando por vezes aspecto arboriforme

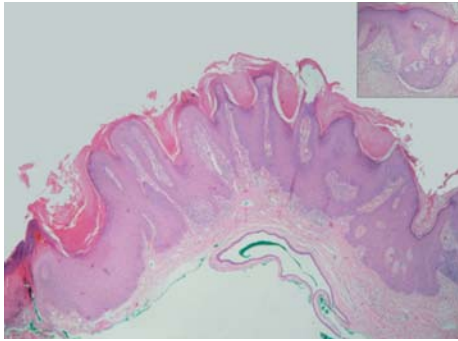


Figura 5: Epiderme com hiperqueratose, papilomatose e acantose. Notar estrutura cística na derme alta e agrupamento superficial de células basaloídes com paliçada nuclear periférica e focos de retração estromal (detalhe) (obj X4)

No paciente 2, as estruturas lobulares amareladas são compatíveis com o diagnóstico de NS, enquanto as múltiplas projeções brancacentas contendo vasos sanguíneos são muito sugestivas de verruga viral. Neste caso, o diagnóstico do CBC foi feito pela histopatologia, embora, na reavaliação da dermatoscopia, o eritema difuso e as telangiectasias finas sejam compatíveis com o diagnóstico. O quadro foi interpretado como NS associado com CBC superficial.^{1,2}

A oncogenicidade do HPV no CBC ainda está por ser determinada. Sabe-se que o vírus interage com proteínas celulares, alterando suas funções ou seus níveis de expressão.³ Paolini e cols., em 2011, demonstraram que certas proteínas estão superexpressadas no CBC, e que essa alta expressão da p16INK4a e da pAkt2 está frequentemente associada à presença das espécies beta do HPV, por exemplo o HPV15. A ativação da via p16INK4a e Akt/P13k na presença desses vírus sugere que em alguns subtipos de CBC a infecção pelo HPV possa participar da carcinogênese.^{1,7} O reflexo disso no comportamento biológico desses CBCs ainda está por ser determinado. Em nosso paciente, o achado da verruga sobre um nevo sebáceo com o desenvolvimento de um CBC superficial vai de encontro ao encontro das propostas desses autores.³

CONCLUSÃO

As estruturas crisálides são encontradas com frequência no CBC. Sua distribuição desorganizada ajuda no diagnóstico desses tumores, mas seu significado clínico permanece indeterminado.^{1,2} O papel oncogênico do HPV parece estar associado à hiperexpressão das proteínas celulares e pode ser relevante em alguns tipos de CBC.³ ●

REFERÊNCIAS

1. Liebman TN, Jaimes-Lopez N, Balagula Y, Rabinovitz HS, Wang SQ, Dusza SW, et al. Dermoscopic features of Basal cell carcinomas: differences in appearance under non-polarized and polarized light. *Dermatol Surg.* 2012;38(3):392-9.
2. Kim JH, Park HY, Ahn SK. Nevus sebaceous accompanying secondary neoplasms and unique histopathologic findings. *Ann Dermatol.* 2011;23(Suppl 2):S231-4.
3. Paolini F, Carbone A, Benevolo M, Silipo V, Rollo F, Covello R, et al. Human Papillomaviruses, p16INK4a and Akt expression in basal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011;30:108.
4. Yevgeniy Balagula, Ralph P. Braun, Harold S. Rabinovitz, Stephen W. Dusza, Alon Scope, Tracey N. Liebman, BA. et al. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Oct 24. [Epub ahead of print]



Surgical & Cosmetic Dermatology

Janeiro / Fevereiro / Março de 2012

Impresso em Março de 2012