

Surgical & Cosmetic Dermatology

Volume 6 • Número 3 • Julho - Setembro 2014

Hidradenite supurativa:
atualização e revisão
de suas modalidades
terapêuticas

Correção de assimetrias
e discinesias faciais com
toxina botulínica tipo A

Síndrome de Gorlin Goltz:
relato de um caso exuberante

Tratamento cirúrgico do tumor glômico subungueal
orientado pela ultrassonografia doppler



Surgical & Cosmetic Dermatology

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

Publicação Trimestral

www.surgicalcosmetic.org.br

PERIODICIDADE TRIMESTRAL

EDITORA-CHEFE

Bogdana Victoria Kadunc

Pontifícia Universidade Católica de Campinas - 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 ● Julho - Setembro 2014 ● Volume 6 ● Número 3

Diretoria Executiva

Presidente

Denise Steiner | SP

Vice-presidente

Gabriel Teixeira Gontijo | MG

Tesoureira

Leninha Valério do Nascimento | RJ

Secretária Geral

Leandra Metsavaht | RJ

1ª Secretária

Flávia Alvim Sant'Anna Addor | SP

2ª Secretária

Paulo Rowilson Cunha – | SP

Diretora de Biblioteca

Ana Paula Meski | SP

Editores

Editora-chefe:

Bogdana Victoria Kadunc

Pontifícia Universidade Católica de Campinas / Hospital do Servidor Público Municipal de 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.

Fabiane Mulinari-Brenner

Universidade Federal do Paraná e Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

Gisele Gargantini Rezze

Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital A. C. Camargo – 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.

Conselho Nacional de Revisores

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

Ana Maria Costa Pinheiro
Universidade de Brasília - Brasília (DF), Brasil.

Caio César Silva de Castro
Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

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

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

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

Diego Leonardo Bet
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

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

Emerson Vasconcelos de Andrade Lima
Universidade Federal de Pernambuco(UFPE) e Santa Casa de Misericórdia do Recife - Recife (PE), Brasil.

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

Fernanda Razera
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), 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.

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

Iphis Campbell
Faculdade de Medicina da Universidade do Planalto Central – Brasília (DF), 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.

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

Luis Fernando Kopke
Clínica privada (SC), Brasil.

Marcia Monteiro
Faculdade de Medicina de Mogi das Cruzes – São Paulo (SP), Brasil.

Marcia Ramos e Silva
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

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

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

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

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

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

Nilton Nasser
Universidade Regional de Blumenau - Blumenau (PR), 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.

Roberto Gomes Tarlé
Serviço de Dermatologia Santa Casa de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

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

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 Bologna, - Italy

Antonio Picoto
Centro de Dermatologia Medico-Cirurgica - Portugal

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
Division of Dermatologic and Cosmetic Surgery and Assistant Clinical - USA

Enrique Hernandez Perez
Centro de Dermatología y Cirugía Cosmética (CDCC) - San Salvador

Henry Randle
Saint Luke's Hospital – USA

Jan 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

Mercedes Florez
University of Miami - USA

Miguel Sanchez Viera
Hospital Universitario “Gregorio Marañón” - Spain

Robert Baran
Head of the Nail Disease Center in Cannes – France Rompel Rainer Department of Dermatology, Clinic Kassel – Germany

Rompel Rainer
Department of Dermatology, Clinic Kassel – Germany

William 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



©2014 Sociedade Brasileira de Dermatologia.
 RJ: Tel./Fax:21 2253-6747
 E-mail: revista@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.

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>)

PERIODICIDADE TRIMESTRAL

ASSISTENTES EDITORIAIS
 Nazareno Nogueira de Souza
 Bruno Abraão de Souza
 Rosalynn Leite

BIBLIOTECÁRIAS
 Rosalynn Leite
 Vanessa Zampier

ASSINATURAS

R\$ 250,00 e \$180 dólares

Informações de pagamento no site:
www.surgicalcosmetic.org.br

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Surgical & Cosmetic Dermatology*, editada em 2009, constitui publicação médica destinada a difundir conhecimento e experiência nas áreas de Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria e Procedimentos Dermatológicos Diagnósticos e Terapêuticos utilizando novas Tecnologias. 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, a titulação máxima, as 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 se 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 seqüencial), seguindo o estilo Vancouver, como indicado pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Referências citadas em legendas de tabelas e figuras devem manter a seqüência com as citações no texto. Todos os autores devem ser citados se forem até seis; acima disso, devem ser mencionados os seis primeiros e "et al.". Seguem-se exemplos dos tipos mais comuns de referências. Exemplos de citações no texto retirados do ICMJE:

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

15- As figuras deverão ter resolução mínima de 300 DPI, largura mínima de 1.200 pixels com altura proporcional, e serem gravadas nos formatos JPG ou TIF. Podem ser colocadas setas ou linhas para localizar as áreas de interesse. As legendas das imagens histológicas devem especificar a coloração e o aumento. Se uma figura já foi publicada anteriormente, deverá citar a fonte original abaixo da mesma e constar nas referências. Deverão enviar à revista a permissão do detentor dos direitos autorais para a sua reprodução. No uso de figuras que identifiquem a face de pacientes será preciso autorização por escrito para divulgação (ver no site da revista o documento Autorização para uso de fotografias).

16- Quanto aos vídeos é necessário inserir legendas contendo informações como título do manuscrito, autoria, instituição e outros comentários pertinentes. No uso de imagens de pacientes, a identidade deverá ser resguardada, do contrário, será preciso anexar-lhes permissão por escrito para divulgação.

17-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.

18- O limite máximo de autores aceitável é de cinco, só haverá exceção para trabalhos de maior complexidade (ex. Artigo Original, Revisão, EMC) mediante justificativa e aprovação dos editores.

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

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

Todos os documentos como Consentimento de uso para publicação (Copyright), Conflito de interesses e Autorização para publicação de fotografias estão disponíveis no site da revista e no sistema de submissão online. Esses documentos devem ser assinados e encaminhados obrigatoriamente por carta logo após a submissão do manuscrito 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 reproduzível.

d- Descrição dos métodos utilizados para avaliação dos resultados.

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

Resultados: descrever os principais resultados que devem ser acompanhados de estimativas pontuais e medidas de dispersão (p.ex., média e erro padrão) ou de estimativas intervalares (p.ex., intervalos de confiança), bem como os níveis descritivos dos testes estatísticos utilizados (p.ex. "p-value"). 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- 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 semelhante ao artigo original, resumo estruturado de até 200 palavras. Limite: texto até 2000 palavras, 8 ilustrações e 15 referências.

3- 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>)

4- 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.

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 30 referências.

6- DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Imagens de dermatoscopia, microscopia confocal, ultrassom e outros métodos, aplicadas à cirurgia dermatológica e cosmiatria, acompanhadas de curta descrição. Resumo não estruturado de até 100 palavras, texto até 1200 palavras, 8 ilustrações e 10 referências.

7 - 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 30 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
 JULHO/AGOSTO/SETEMBRO 2014 ● Volume 6 ● Número 3
 ISSN:1984-5510

	<p>Educação Médica Continuada / <i>Continuing Medical Education</i> Hidradenite supurativa: atualização e revisão de suas modalidades terapêuticas <i>Hidradenitis Suppurativa: Update and review of therapeutic modalities</i> Guilherme Muzy, Elisete Isabel Crocco, Renata Oliveira Alves</p>	206
<hr/>		
	<p>Artigos Originais / <i>Original Articles</i></p> <p>Avaliação do grau de celulite em mulheres em uso de três diferentes dietas <i>Cellulite grading assessment in women following three different diets</i> Doris Hessel, Mariana Soirefmann, Juliana Schilling de Souza, Denise Zaffari, Renata Boscaini David, Carolina Siega</p> <p>Correção de assimetrias e discinesias faciais com toxina botulínica tipo A <i>Correction of facial asymmetries and dyskinesias with botulinum toxin type A</i> Maria Cristina Cardoso de Mendonça, Maria Gabriela Araújo Lopes, Rosana Rocon Siqueira, Fernanda Queiroz de Oliveira, Gianne Pascoal, Aloísio Carlos Couri Gamonal</p> <p>Avaliação da ação de creme contendo fotólase em lipossomas e filtro solar FPS 100 na queratose actínica da face: estudo clínico, dermatoscópico e por microscopia confocal <i>Evaluation of the effects of a cream containing liposome-encapsulated photolyase and SPF 100 sunscreen on facial actinic keratosis: clinical, dermoscopic, and confocal microscopy based analysis</i> Sílvia Arroyo Rstom, Beatrice Martinez Zugaib Abdalla, Gisele Gargantini Rezze, Francisco Macedo Paschoal</p> <p>Cicatrizes hipertróficas e queloides: tratamento com cirurgia e infiltração de methotrexate – estudo-piloto <i>Hypertrophic scars and keloids: treatment with surgery and methotrexate injections: a pilot study</i> Tatiana Gandolfi de Oliveira, Rossana Cantanhede Farias de Vasconcelos, Lilian Mayumi Odo, Marina E.Y.Odo</p> <p>Ácido chiquímico para esfoliação cutânea <i>Shikimic acid: a potential active principle for skin exfoliation</i> Wánessa Almeida Ciancaglio Garbossa, Daiane Garcia Mercurio, Patricia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos</p> <p>Reidratação injetável da pele: uma opção com resultados clínicos? <i>Could injectable rehydration of the skin be an option with clinical results?</i> Bhertha Miyuki Tamura</p> <p>Aplicação de peeling de ácido láctico em pacientes com melasma – um estudo comparativo <i>Application of lactic acid peeling in patients with melasma: a comparative study</i> Juliana Sandin, Tatiana Gandolfi de Oliveira, Viviana Chehin Curi, Ana Carolina Lisboa de Macedo, Fernanda Dias Pacheco Sakai, Rossana Catanhede Farias de Vasconcelos</p> <p>Delineamento epidemiológico dos casos de melanoma cutâneo atendidos em um hospital terciário de Campinas, São Paulo, Brasil <i>Epidemiological delineation of cutaneous melanoma cases treated in a tertiary hospital in Campinas, São Paulo State, Brazil</i> Ellem Tatiani de Souza Weimann, Thaísa Saddi Tannous Silvino, Lissa Sabino de Matos, André Luiz Simião, Adilson Costa</p>	214 221 226 233 239 249 255 262
<hr/>		
	<p>Artigo de Revisão / <i>Review article</i> Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista <i>Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists</i> Carlos Roberto Antonio, João Roberto Antonio, Lívia Arroyo Trídico, Tatiane Éster Aídar Fernandes</p>	268

Sumário / Table of contents

	Diagnóstico por imagem / <i>Diagnostic imaging</i>	
	Tratamento cirúrgico do tumor glômico subungueal orientado pela ultrassonografia doppler	278
	<i>Surgical treatment of the subungual glomus tumor guided by Doppler ultrasonography</i>	
	Andreia Pizarro Leverone, Bernardo Kawa Kac, Clarissa Canella, Cláudia Fernanda Dias Souza, Olga Milena Zarco Suarez, Fabiana Palmieri Zarur	
	Novas Técnicas / <i>New Techniques</i>	
	Tratamento cirúrgico da inversão labial do envelhecimento	282
	<i>Surgical treatment of the aging reversal lip.</i>	
	Heliane Sanae Suzuki, Gabriela Bestani Seidel, Vanessa Cristina Soares, Themis Hepp, Karin Helmer	
	Relatos de Caso / <i>Case Reports</i>	
	Dermatofibromas eruptivos múltiplos associados a lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso e breve revisão da literatura	285
	<i>Multiple eruptive dermatofibromas associated with systemic lupus erythematosus: a case report and brief literature review</i>	
	Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes, Grazielle Áquila de Souza Brandão, Talita Suzany Siqueira dos Santos	
	Síndrome de Gorlin Goltz: relato de um caso exuberante	289
	<i>Gorlin-Goltz syndrome: report of an exuberant case</i>	
	Lidície Natalia Braga de Oliveira, Fernanda Tolstoy, Dolival Lobão	
	Papilomatose confluenta e reticulada de Gougerot e Carteaud: boa resposta à minociclina em dois casos	293
	<i>Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: good response to minocycline in two cases</i>	
	Fabiane Andrade Mulinari Brenner, Lismary Aparecida de Forville Mesquita, Jonathan Barbieri Hauschild, Amanda Guiomar Simeão	
	Fibromixoma acral superficial em paciente do sexo feminino: um relato de caso	297
	<i>Superficial acral fibromyxoma in a female patient: a case report</i>	
	Ana Carolina Souza Porto, Sadamitsu Nakandakari, Cleverson Teixeira Soares	

**Autores:**

Guilherme Muzy¹
Elisete Isabel Crocco²
Renata Oliveira Alves³

¹ Graduando da Faculdade de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

² Coordenadora do Setor de Acne e Cosmiatria da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

³ Em aperfeiçoamento no Setor de Acne e Cosmiatria da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Elisete Isabel Crocco
Av. Macuco, 726 / cj. 2001
04523-001 – São Paulo – SP
E-mail: elicrocco@uol.com.br

Data de recebimento: 01/07/2014
Data de aprovação: 20/09/2014

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

Hidradenite supurativa: atualização e revisão de suas modalidades terapêuticas

Hidradenitis Suppurativa: update and review of therapeutic modalities

RESUMO

A hidradenite supurativa é doença inflamatória crônica resultante da obstrução folicular. O quadro recorrente leva à formação de fistulas e cicatrizes, que interferem na qualidade de vidas dos pacientes. A literatura mostra múltiplas modalidades terapêuticas, como antibióticos tópicos e orais, isotretinoína, dapsona, inibidores de TNF- α , finasterida e terapias cirúrgicas convencionais e lasers (CO₂, ND:Yag). O artigo traz uma revisão desses tratamentos e suas indicações seguindo os estágios de Hurley, o que permite ao dermatologista mais amplo domínio das diferentes técnicas, podendo, assim conduzir mais adequadamente os pacientes.

Palavras-chave: hidradenite supurativa; terapêutica; terapia a laser.

ABSTRACT

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory disease resulting from follicular obstruction. This recurrent condition leads to the formation of fistulas and scars, which affect a patient's quality of life. The literature offers multiple therapeutic modalities, such as topical and oral antibiotics, isotretinoin, dapsone, TNF- α inhibitors, finasteride, conventional surgical therapies, and lasers (CO₂, Nd:Yag). The present article provides a review of these treatments and their indications, according to the stages of Hurley, which provides the dermatologist with a greater command of different techniques, thus leading to a more adequate treatment of patients.

Keywords: hidradenitis suppurativa; therapeutic; laser therapy.

INTRODUÇÃO

A hidradenite supurativa (HS), também conhecida como acne inversa ou doença de Verneuil, é condição inflamatória de caráter crônico, recorrente e debilitante, que possui sua patogênese relacionada à obstrução crônica das porções foliculares das unidades pilossebáceas. Estima-se que sua prevalência varie de um a 4%.^{1,2} Como fatores de risco já identificados, tem-se: história familiar (40% dos pacientes possuem algum familiar com esse diagnóstico);³ obesidade (prevalência maior do que na população);⁴ tabagismo (mais prevalente em pacientes com HS, acredita-se que a nicotina exerça efeitos imunológicos como quimiotaxia para neutrófilos e oclusão de folículos pilosos);^{5,6} uso de fármacos (principalmente em indivíduos do sexo feminino em uso de anticoncepcionais orais e injetáveis contendo acetato de medroxiprogesterona ou levonorgestrel).⁷

QUADRO CLÍNICO

Tipicamente, os sintomas iniciam-se entre o período após a puberdade e os 40 anos, sendo mais comum em mulheres do que em homens, com proporção de 3,6:1 relatada por estudo observacional retrospectivo francês.^{5,8} O quadro clínico cursa com lesões profundas e inflamatórias nas regiões corpóreas que possuem glândulas apócrinas, sendo mais comum nas regiões anorretal, axilares (Figuras 1 e 2), inframamárias (Figura 3), inguinal, perineal.^{9,10} Tais lesões iniciam-se como nódulos inflamados, podendo evoluir para abscessos fistulizados e interligados, com formação de cicatrizes, sendo a dor sua principal característica.¹¹ Contudo, é importante ressaltar que o quadro algido, o mau odor pela saída de secreções e a formação de cicatrizes causam impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes. Embora seja prevalente na população e com opções terapêuticas limitadas, o correto tratamento desses pacientes é necessário devido à maior presença de depressão e disfunções sexuais em pacientes com HS.^{12,13} Dessa forma, por conta de seu caráter crônico e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes, seu manejo correto, embora complexo, é imprescindível.

TRATAMENTO – MEDIDAS GERAIS

O manejo adequado desses pacientes mostra-se necessário devido às diversas alterações psicológicas a que os pacientes estão submetidos¹⁴ e ao caráter crônico da HS. Dessa forma, preconiza-se que o tratamento aborde três frentes: redução da progressão e extensão das lesões existentes e prevenção de novas lesões; remoção de pontes; redução da formação de cicatrizes.

A abordagem inicial desses pacientes depende de sua classificação pelo escore clínico de Hurley (Quadro 1)¹⁵ como forma de decidir quais modalidades terapêuticas serão empregadas. Utiliza-se também o escore de Sartorius (Quadro 2) para acompanhamento dos pacientes durante o tratamento.

Os pacientes devem ser estimulados a cessar o tabagismo haja vista a importância desse fator na patogênese da HS.¹⁶ Deve-se estimular ainda a adoção de estilo de vida saudável, com prática regular de exercícios físicos e alimentação saudável visando à redução de peso.¹⁷



FIGURA 1: HS Hurley III em região axilar



FIGURA 2: HS Hurley III em região axilar



FIGURA 3: HS Hurley III em região torácica anterior

QUADRO 1: Estágios de Hurley

Estágio de Hurley	Quadro clínico
I	Abscesso (os), sem fístulização e sem cicatrizes
II	Abscessos recorrentes, com formação de pontes e cicatrização
III	Abscessos difusos OU pontes interconectadas e múltiplos abscessos

TRATAMENTOS ESPECÍFICOS

Antibióticos

Devido a sua patogênese ampla, há três modalidades terapêuticas atualmente para o manejo dos pacientes: tratamentos tópicos, sistêmicos e cirúrgicos, incluindo-se os lasers nesta última modalidade.

O uso de antibióticos é adotado como conduta inicial nos casos de HS precocemente diagnosticados, sendo sobretudo utilizada a combinação rifampicina-clindamicina. O racional por trás dessa abordagem se concentra no fato de que infecções polimicrobianas estão associadas aos quadros de HS, principalmente pelo papel de promoção de atividade inflamatória nas lesões¹⁸ e pela formação de biofilme.¹⁹ Em estudo realizado por Gener et al.,²⁰ 116 pacientes foram tratados com clindamicina 300mg e rifampicina 300mg duas vezes ao dia e foram acompanhados durante 10 semanas. Observou-se que houve redução na atividade da doença dos pacientes após a décima semana, com melhora clínica evidenciada por redução no escore de Sartorius dos pacientes. Apenas dez deles apresentaram reações adversas ao tratamento, tendo seis destes optado por interrompê-lo devido à intolerância aos sintomas gastrointestinais (diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal). Em estudo retrospectivo semelhante envolvendo 34 pacientes, Zee et al²¹ estudaram diferentes esquemas de rifampicina associada à clindamicina e observaram que o

efeito máximo do tratamento ocorre após dez semanas. De 13 pacientes que apresentaram resolução completa do caso, oito relataram recidiva do quadro clínico, sendo esses portadores de HS grave (Hurley estágio III) ao início do tratamento.

ISOTRETINOÍNA

Derivado da vitamina A amplamente utilizado para o tratamento de acne vulgar. Devido a seus efeitos inibitórios sobre a produção sebácea, ao estímulo à diferenciação de queratinócitos, à normalização da descamação celular²² e aos excelentes resultados no tratamento dessa condição, alguns estudos foram realizados para averiguar o benefício do uso desse medicamento para HS.

Em estudo retrospectivo incluindo 68 pacientes, Boers e Van Gemert²³ utilizaram a isotretinoína como monoterapia em doses iniciais de 0,5mg/kg/dia durante o primeiro mês e aumentadas para 1mg/kg/dia por pelo menos quatro meses. Durante o período de seguimento do estudo (mínimo de quatro e máximo de seis meses) os autores evidenciaram melhora completa em 16 pacientes (23,5%), tendo 11 deles mantido a resposta durante seguimento médio de 57 meses.

Entretanto, estudo retrospectivo realizado por Soria et al.²⁴ no qual foram acompanhados 88 pacientes que fizeram uso de isotretinoína para tratamento de HS, mostrou que o tratamento foi pouco eficaz. Os pacientes fizeram uso médio de 7,8 meses de dose diária variável de 23mg/dia a 65mg/dia, e apenas 14 pacientes (16,1%) referiram melhora dos sintomas enquanto 67 (77%) referiram que não houve mudança nos sintomas, e 6 (6,9%) pacientes referiram piora.

DAPSONA

A dapsona é antagonista competitivo do ácido para-aminobenzoico (Paba), utilizado por bactérias para a síntese de ácido fólico. Além disso, apresenta propriedades anti-inflamatórias não relacionadas a seu efeito antibacteriano, sendo dessa forma utilizada para o tratamento de dermatoses infecciosas e inflamatórias. Caracteristicamente, as condições que respondem bem a essa droga apresentam infiltrado polimorfonuclear exuberante no tecido acometido, sendo os produtos dos neutrófilos um de seus principais alvos terapêuticos. Devido ao aparecimento de neutrófilos nas lesões de HS nos estágios mais tardios, seu uso foi

QUADRO 2: Escore de Sartorius

Região anatômica envolvida (axila, virilha, glúteos, inframamária ou outras)	3 pontos por região envolvida
Número e escore das lesões (abscessos, nódulos, fístulas, cicatrizes)	Cicatrizes: 1 ponto; Nódulos: 2 pontos; Fístulas 4 pontos. Outros: 1 ponto
Maior distâncias entre duas lesões relevantes (ou tamanho de lesão única) em cada região acometida	< 5cm: 2 pontos; < 10cm: 4 pontos; > 10 cm: 8 pontos
Todas as lesões estão separadas por pele não acometida?	Sim: 0 Não: 6 pontos

então investigado nessa doença.²⁵

Em estudo retrospectivo realizado por Yazdanyar et al.,²⁶ 24 pacientes com HS em diferentes estágios foram tratados com 50–200mg diários de dapsona em monoterapia, tendo a maioria feito uso de 100mg diários durante média de 4,3 meses. Após o tratamento, seis pacientes apresentaram melhora clínica significativa, e três apresentaram pouca melhora, não tendo nenhum destes sido inicialmente classificado como HS estágio Hurley III. Dezesesseis pacientes não apresentaram melhora após o tratamento.

INIBIDORES DE TNF- α

Em estudo randomizado duplo-cego com placebo publicado por Grant et al.,²⁷ mostrou-se que o infliximab apresenta bons resultados para o tratamento da HS. Durante oito semanas, 15 pacientes receberam doses de 5mg/kg de infliximab seguindo o esquema de aplicação nas semanas 0, 2, 6, já utilizado para outras condições inflamatórias, como doença de Crohn e artrite reumatoide.²⁸ Os pesquisadores encontraram redução significativa no índice de gravidade da HS dos pacientes, com reduções nos escores de até 50% em relação ao início do tratamento.

Revisão sistemática realizada por Alhusayen et al.²⁹ em 2012 demonstrou que esse medicamento possui evidências suficientes para ser utilizado no tratamento de HS. Contudo, devido a seu alto custo e aos potenciais efeitos adversos, preconiza-se a utilização em pacientes Hurley II ou III que falharam em obter melhora significativa com o uso de antibióticos e que apresentam impacto importante em sua qualidade de vida. Contudo, há ainda carência de grandes estudos randomizados para definir, de fato, a eficácia dessa abordagem na HS.

Há ainda outros fármacos dessa classe em estudo, entre eles o adalimumab e o etanercept. No caso do etanercept, há um estudo randomizado duplo-cego e controlado com placebo realizado por Adams et al.³⁰ Nele, 20 pacientes foram randomizados para receber 50mg de etanercept ou placebo, por via subcutânea, duas vezes por semana durante 12 semanas. Após esse período, todos os pacientes receberam novo curso de terapia durante mais 12 semanas. Ao término das semanas 12 e 24, não houve melhora significativa dos pacientes. O adalimumab foi avaliado em um estudo aberto, de fase 2, no qual 10 pacientes receberam 160mg de adalimumab na semana 0, seguidos por 80mg na semana 1 e, então, manutenção com 40mg semanais durante 12 semanas. Embora tenha sido muito bem tolerado e não tenham sido relatados efeitos adversos graves, também não foi evidenciada melhora clínica dos pacientes.³¹

FINASTERIDA

A finasterida é medicamento antiandrogênico que exerce seus efeitos pela inibição competitiva da enzima 5 α -redutase tipo II, responsável pela conversão de testosterona em di-hidrotestosterona (DHT), seu metabólico ativo.³² Por inibir principalmente a 5 α redutase tipo II, presente apenas nos folículos pilosos, acredita-se que esse medicamento atue diminuindo a resposta inflamatória nesse local.

Um estudo de 2005 realizado por Joseph et al.³³ acom-

panhou o uso da finasterida em sete pacientes que não haviam apresentado melhora após tratamento com antibióticos. Os pacientes receberam acompanhamento durante período variável de oito a 24 meses e fizeram uso de 5mg da droga, tendo seis apresentado melhora clínica importante, dos quais três alcançaram remissão completa da doença.

Um estudo publicado no *Jama* por Randhawa et al.³⁴ investigou o uso dessa medicação em três crianças, obtendo resultados interessantes do ponto de vista do tratamento, tendo os três apresentado melhora significativa. Conduto, por ser droga com alto risco de causar feminilização em fetos masculinos, deve ser usada com cautela em mulheres em idade fértil, assim como é feito com a isotretinoína.

TERAPIAS CIRÚRGICAS E LASERS

As terapias cirúrgicas e as técnicas com lasers são empregadas em situações nas quais já houve falha do tratamento das lesões com outras modalidades. Inicialmente, fez-se sua excisão cirúrgica, mas esse método provou-se pouco eficiente para lesões extensas devido à pouca praticidade do procedimento. Dessa forma, as terapias com lasers surgiram como opção interessante devido à capacidade de aplicação em lesões extensas e conservação de tecido sadio ao redor das lesões, eliminando a necessidade do uso de enxertos ou retalhos cirúrgicos.

O uso de laser de dióxido de carbono foi abordado por Lapins et al.³⁵ em série de 24 pacientes em estágio de Hurley II que já haviam feito tratamentos para HS sem sucesso. Essa técnica induz a vaporização das lesões, sendo capaz de atingir os planos profundos do tecido gorduroso subcutâneo e fâscias musculares, sendo útil para a abordagem de lesões infectadas devido aos efeitos bactericidas do calor. Dos 24 pacientes, apenas dois apresentaram recidivas nos locais tratados, e outros quatro apresentaram novas lesões (distantes de cinco a 10cm dos locais tratados).

Em estudo semelhante, Hazen e Hazen³⁶ utilizaram a técnica de laser de CO₂ em 61 pacientes, com o total de 185 áreas tratadas, sendo observada recorrência em apenas duas áreas, em um mesmo paciente, durante período de seguimento que variou de um a 19 anos.

Com base no papel dos folículos pilosos na fisiopatologia da HS, sua ablação seletiva surgiu como opção interessante para o controle da doença. Dos tratamentos disponíveis, o laser de Nd:YAG 1,064-nm foi analisado por Tierney et al.³⁷ em estudo prospectivo, randomizado e controlado com 22 pacientes. Foram realizadas três sessões mensais de terapia em metade do corpo dos pacientes, e os resultados foram comparados com a outra metade, que recebeu apenas tratamento tópico com antibióticos. Os resultados obtidos mostraram melhora significativa em todos os pacientes tratados, com variações na melhora do escore de Sartorius (Quadro 2) dependendo das áreas tratadas (73,4% para região inguinal, 62% para a região axilar, 53,1% para a região inframamária resultando em melhora global de 65,3%).

METFORMINA

A metformina é fármaco hipoglicemiante oral que atua reduzindo a gliconeogênese hepática e a resistência insulínica.³⁸ Apresenta ainda propriedades antiagregantes plaquetárias e anti-

inflamatórias.³⁹ Devido a associações entre síndrome dos ovários policísticos, HS e resistência insulínica, buscou-se avaliar a ação desse fármaco no tratamento dessa doença.

Em ensaio clínico aberto, 25 pacientes com HS em todos os estágios foram tratados inicialmente com 500mg de metformina diariamente, com incremento da dose em 500mg após uma semana e novo incremento de dose em 500mg após mais uma semana. Após a dose máxima de 1500mg/dia, os pacientes fizeram uso contínuo da medicação durante mais 22 semanas, sendo avaliados nas semanas 12 e 24 de tratamento. O grau de gravidade foi reavaliado em cada uma das consultas, sendo inicialmente calculado com o escore de Sartorius. Impacto do tratamento foi também avaliado através de questionário Dermatology Life Quality index.

Dos 25 pacientes, 18 (72%) apresentaram redução média de 12,7 pontos no escore de Sartorius, tendo sete deles apresentado redução de mais de 50%. Os sete pacientes restantes (28%) não apresentaram resposta ao tratamento. Respondendo ao questionário de qualidade de vida, 19 pacientes apontaram melhora com diminuição das taxas de incidência de depressão e de faltas ao trabalho. Contudo, novos ensaios clínicos mais controlados e com mais pacientes devem ser realizados para atestar a eficácia da metformina no tratamento da HS, sendo seu uso recomendado a pacientes que já tentaram outras modalidades terapêuticas e não desejam submeter-se a procedimentos cirúrgicos.

DISCUSSÃO

Por se tratar de patologia de difícil controle, o tratamento para HS deve ser individualizado. Inicialmente, o paciente deve ser minuciosamente examinado para ser classificado de acordo com o escore de Hurley e determinados seus fatores de risco e

condições associadas. Deve-se ter em mente que essa é uma condição dinâmica e que tratamentos utilizados em formas mais avançadas de HS podem ser recomendados nos estágios iniciais, de acordo com a avaliação do dermatologista.

Inicialmente, o estágio I de Hurley poderia ser abordado com clindamicina tópica, bem como avaliada a possibilidade de tratamento mensal com laser Nd:YAG 1,064-nm mensalmente.³⁷

O estágio II poderia ser manejado inicialmente com clindamicina 300mg em associação com rifampicina 300mg duas vezes ao dia durante 10 semanas,^{20,21} e o laser de Nd:YAG 1,064-nm ser realizado durante três ou quatro meses, com sessões mensais.³⁷ Nesse estágio, caso o paciente apresente intolerância ou refratariedade, seria interessante instituir tratamento com agentes biológicos, sendo o Infiximab a primeira escolha devido a seus resultados encorajadores.²⁹ A finasterida, droga pouco utilizada para HS, apresenta apenas relatos de casos,^{33,34} porém sugere ser terapêutica eficaz associada ou não à antibioticoterapia escolhida, assim como a metformina.

O estágio III pode, inicialmente, ser abordado com as terapias já mencionadas. No entanto, a discussão de cirurgias excisionais ou uso de excisão com laser de CO₂ devem ser consideradas.

Muitos dilemas e dificuldades estão envolvidos no tratamento da HS, pois se trata de doença crônica com grande impacto na qualidade de vida do indivíduo que responde pouco às terapêuticas mais usuais. A maior parte dos tratamentos mais eficazes é de difícil acesso à população, como uso de lasers ou de medicamentos biológicos. É importante que o dermatologista domine as opções cirúrgicas e clínicas das diferentes modalidades terapêuticas de modo a mudar o curso dos indivíduos portadores da hidradenite suppurativa. ●

REFERÊNCIAS

1. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):539-61.
2. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012;366(2):158-64.
3. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(5):389-92.
4. Revuz JE, Canoui-Poittrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596-601.
5. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):97-103.
6. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):831-9.
7. Revuz JE, Canoui-Poittrine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596-601.
8. Canoui-Poittrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1506-11.
9. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol.* 2011;672(1-3):1-8.
10. Danby FW, Jemec GB, Marsch WCh, von Laffert M. Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):1034-9.
11. Gniadecki R, Jemec GB. Lipid raft-enriched stem cell-like keratinocytes in the epidermis, hair follicles and sinus tracts in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol.* 2004;13(6):361-3.
12. Kurek A, Peters EM, Chanwangpong A, Sabat R, Sterry W, Schneider-Burrus S. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):422-8.

13. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GB, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(4):473-8.
14. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J, Quality of Life Group of the French Society of Dermatology. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4):621-3.
15. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009; 161(4):831-9.
16. Simonart T. Hidradenitis suppurativa and smoking. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(1):149-50.
17. Danby FW, Margesson LJ. Hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2010; 28(4):779-93.
18. van der Zee HH, van der Woude CJ, Florencia EF, Prens EP. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol*. 2010; 162(1):195-7.
19. Kathju S, Lasko LA, Stoodley P. Considering hidradenitis suppurativa as a bacterial biofilm disease. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012; 65(2):385-9.
20. Gener G, Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Faye O, Poli F, Gabison G, et al. Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology*. 2009; 219(2):148-54.
21. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GB. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2009; 219(2):143-7.
22. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs*. 1984; 28(1):6-27.
23. Boer J, van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(1): 73-6.
24. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, Pouget F, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology*. 2009; 218(2):134-5.
25. Boer J, Weltevreden EF. Hidradenitis suppurativa or acne inversa: a clinicopathological study of early lesions. *Br J Dermatol*. 1996; 135(5):721-5.
26. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GB. Dapsone Therapy for Hidradenitis Suppurativa: A Series of 24 Patients. *Dermatology*. 2011; 222(4):342-6.
27. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(2):205-17.
28. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(5):625-39.
29. Alhusayen R1, Shear NH. Pharmacologic interventions for hidradenitis suppurativa: what does the evidence say?. *Am J Clin Dermatol*. 2012; 13(5):283-91.
30. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*. 2010; 146(5):501-4.
31. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010; 49(8):950-5.
32. Eichel W, Dreher M, Hoffmann R, Happle R, Aumueller G. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 alpha-reductase isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol*. 1995; 133(3):371-36.
33. Joseph MA, Jayaseelan E, Ganapathi B, Stephen J. Hidradenitis suppurativa treated with finasteride. *J Dermatolog Treat*. 2005; 16(2):75-8.
34. Randhawa HK, Hamilton J, Pope E. Finasteride for the Treatment of Hidradenitis Suppurativa in Children and Adolescents. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(6):732-5.
35. Lapins J, Marcusson JA, Emtestam L. Surgical treatment of chronic hidradenitis suppurativa: CO2 laser stripping-secondary intention technique. *Br J Dermatol*. 1994; 131(4):551-6.
36. Hazen PG, Hazen BP. Hidradenitis suppurativa: successful treatment using carbon dioxide laser excision and marsupialization. *Dermatol Surg*. 2010; 36(2):208-13.
37. Tierney E, Mahmoud BH, Hessel C, Ozog D, Hamzavi I. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg*. 2009; 35(8):1188-98.
38. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002; 137(1): 25-33.
39. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab*. 2003; 29(4 PT 2): 6544-52.

Perguntas para educação médica continuada - EMCD

1) São fatores de risco para hidradenite supurativa, exceto:

- a) obesidade
- b) diabetes
- c) tabagismo
- d) história familiar positiva
- e) anticoncepcional oral

2) Sobre a hidradenite supurativa, pode-se afirmar:

- a) é mais comum em homens
- b) o início geralmente acontece na infância e adolescência
- c) é uma doença das glândulas écrinas
- d) acomete principalmente a região do colo e da face
- e) caracteriza-se pela presença de nódulos, abscessos e cicatrizes

3) Assinale a alternativa correta

- a) a maioria das opções terapêuticas permite a cura da hidrosadenite
- b) pacientes com estágio I de Hurley já apresentam pequenas cicatrizes
- c) o escore de Sartorius permite avaliar a evolução e a gravidade da hidrosadenite
- d) a classificação de Hurley divide a hidrosadenite em 5 estágios
- e) o tratamento da hidrosadenite independe do estágio clínico

4) São parâmetros do escore de Sartorius, exceto:

- a) presença de secreção purulenta
- b) região anatômica envolvida
- c) número e tipo de lesões
- d) distância entre as lesões
- e) presença de pele normal entre as lesões

5) Em relação ao uso de antibiótico na hidrosadenite, é correto afirmar:

- a) nunca é a primeira opção terapêutica
- b) o esquema mais utilizado é em monoterapia
- c) a principal combinação descrita é Clindamicina e Rifampicina na dose 600mg/dia e 300mg/dia respectivamente
- d) visa tratar as infecções associadas e controlar a atividade inflamatória
- e) o controle da doença já pode ser observado nas primeiras semanas com pico de ação na 4ª semana

6) Assinale a alternativa incorreta sobre as opções para o tratamento da hidrosadenite.

- a) A isotretinoína tem efeito inibitório na produção sebácea, no estímulo à diferenciação de queratinócitos e na normalização da descamação celular.
- b) A dose geralmente utilizada da isotretinoína é de 0,5 a 1mg/kg/dia
- c) A isotretinoína se mostrou um método pouco eficaz para o tratamento da hidrosadenite
- d) A dapsona é um antagonista competitivo do ácido para-amino-benzóico e apresenta características anti-inflamatórias
- e) A dapsona na dose de 100mg/dia e o tratamento padrão-ouro para a hidrosadenite

7) Em relação ao uso de biológicos na hidrosadenite, é correto afirmar:

- a) O etanercept na dose de 50mg duas vezes pode atingir uma melhora de 50% nos pacientes com hidrosadenite
- b) O uso de infliximabe não obteve redução significativa no índice de gravidade da HS dos pacientes

- c) O adalimumabe é o biológico de escolha para o tratamento de hidrosadenite, pois além dos excelentes resultados, ele é bem tolerado pelos pacientes
- d) Os inibidores de TNF-alfa já tem seu uso liberado para a hidrosadenite, e deve ser indicado nas fases iniciais da doença
- e) O infliximabe pode ser uma opção nos pacientes estágio II e III de Hurley que não tiveram sucesso com outros tratamentos

8) Assinale a alternativa errada:

- a) A finasterida é um anti-androgênico e exerce seus efeitos pela inibição competitiva da enzima 5 alfa-redutase tipo II
- b) Acredita-se que o efeito da finasterida deva-se pela diminuição da resposta inflamatória nos folículos pilosos dos pacientes com hidrosadenite
- c) A dose utilizada de finasterida na hidrosadenite é de 5mg 2x/dia
- d) A finasterida deve ser usada com cautela em mulheres em idade fértil devido ao risco de feminilização nos fetos masculinos
- e) Apesar de poucos estudos, a literatura mostra melhora significativa da hidrosadenite com a finasterida oral

9) É incorreto afirmar sobre o tratamento cirúrgico e a laser na hidrosadenite:

- a) Podem ser uma opção quando houver falha no tratamento com outras modalidades
- b) Estudos mostraram melhora significativa da hidrosadenite com sessões semanais com laser Nd:YAG 1,064-nm
- c) A excisão cirúrgica é um método eficiente, porém de difícil execução em áreas extensas
- d) O laser de CO2 induz a vaporização das lesões e é capaz de atingir os planos profundos (tecido subcutâneo e fáscia muscular)
- e) O laser Nd:YAG 1,064-nm permite a ablação seletiva dos folículos pilosos

10) Sobre os tratamentos para a hidradenite supurativa, é correto afirmar:

- a) Alguns relatos com o uso da metformina tem mostrado uma melhora das lesões e da qualidade de vida dos pacientes
- b) A dose da metformina inicial é de 500mg/dia podendo atingir a dose máxima de 2500mg/dia
- c) Hoje em dia a doença pode ser facilmente controlada com as opções terapêuticas disponíveis
- d) O laser Nd:YAG 1,064-nm pode ser empregado somente nos estágios III de Hurley
- e) O estágio III deve ser abordado apenas cirurgicamente

Gabarito

Ultrassonografia de alta frequência (22MHz) na avaliação de neoplasias cutâneas malignas. 2014;6(2):1105-11.

1c, 2c, 3b, 4d, 5a, 6c, 7d, 8e, 9b, 10d

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.

Avaliação do grau de celulite em mulheres em uso de três diferentes dietas

Cellulite grading assessment in women following three different diets

Autores:

Doris Hexsel¹
 Mariana Soirefmann²
 Juliana Schilling de Souza³
 Denise Zaffari⁴
 Renata Boscaïni David⁵
 Carolina Siega⁶

- ¹ Médica dermatologista, preceptora do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), investigadora principal do Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.
- ² Médica dermatologista, preceptora do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), coinvestigadora do Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.
- ³ Farmacêutica; coordenadora de pesquisa no Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.
- ⁴ Nutricionista; Sociedade Brasileira de Nutrição em Estética – Porto Alegre (RS), Brasil.
- ⁵ Nutricionista; Universidade do Vale do Rio dos Sinos – São Leopoldo (RS), Brasil.
- ⁶ Bióloga; coordenadora de pesquisa no Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Doris Hexsel
 Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia
 Rua D. Pedro II, 1592.
 90550-141 - Porto Alegre – RS
 E-mail: doris@hexsel.com.br

Trabalho realizado no Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte financeiro: Este trabalho foi inteiramente financiado pelo Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia – Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum

RESUMO

Introdução: Embora seja conhecida a positiva relação entre o agravamento da celulite pelo excesso de peso e hábitos alimentares incorretos, pacientes com peso normal também podem apresentar celulite.

Objetivo: Avaliar o efeito de três diferentes dietas na redução do grau de celulite em mulheres com peso normal.

Métodos: Quarenta e três mulheres foram randomizadas para três diferentes grupos: o grupo 1 seguiu dieta com teor de carboidratos reduzido; o grupo 2, dieta com alto teor de proteínas; e o grupo 3, dieta-controle com quantidades normais de macronutrientes. O peso das pacientes foi aferido, e o grau de celulite foi avaliado pela escala de gravidade de celulite.

Resultados: As pacientes do grupo 2 apresentaram grau de celulite mais baixo nos glúteos direito e esquerdo em relação às pacientes dos grupos 1 e 3. Ao longo do tempo, as pacientes do grupo 2 tiveram redução no grau de celulite nas coxas.

Conclusão: As pacientes do grupo 2 apresentaram melhora no grau de celulite, provavelmente relacionada à perda de peso e consequente redução do tecido adiposo. Estudos maiores e mais abrangentes serão necessários para corroborar esse dado e estabelecer a relação entre a composição de diferentes dietas e a melhora da celulite.

Palavras-chave: celulite; lipodistrofia; dietoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Although cellulite has been related to being overweight and having unhealthy eating habits, normal weight patients can also present with cellulite.

Objective: To assess the effects of three different diets in the reduction of cellulite grading in normal weight women.

Methods: Forty-three women were randomized into 3 groups: Group 1 followed a low-carbohydrate diet; Group 2, a high protein content diet; and Group 3, a control diet with standard amounts of macronutrients. Body weight for each patient was recorded and cellulite grading was assessed with the Cellulite Severity Scale.

Results: Patients in Group 2 had, on average, lower cellulite grading for the right and left gluteus compared to patients in Groups 1 and 3. Patients in Group 2 also saw a reduction in body weight and a reduction in cellulite grading on the thighs during the course of the study.

Conclusion: Patients in Group 2 had improvement in cellulite grading, possibly related to the reduction in body weight and the consequent reduction of adipose tissue. Larger studies are needed to support these data and establish the relationship between the composition of different diets and cellulite improvement.

Keywords: cellulitis; lipodystrophy, diet therapy.

INTRODUÇÃO

A celulite afeta a quase totalidade das mulheres. Sua prevalência é estimada em torno de 80-90% e, embora não seja considerada condição patológica, pode causar desconforto emocional^{1,2} e constitui queixa frequente de pacientes. Ocorre mais em obesas, mas também em mulheres magras. Rara em homens, em geral tem início após a puberdade, afetando principalmente coxas, glúteos e abdômen.^{3,4} A celulite pode apresentar-se com diferentes aspectos clínicos, como “casca de laranja”, “queijo cottage”, ou “acolchoado”.

Embora a etiopatogenia da celulite ainda não tenha sido completamente elucidada, algumas evidências científicas relacionam essa condição à peculiar anatomia da mulher.^{5,6} Entre os fatores etiológicos foram descritas as alterações no tecido adiposo⁷ e a configuração dos septos conjuntivos subcutâneos.^{5,6} Artigos mencionam também as influências hormonais e genéticas⁷ e alterações na microcirculação.^{8,9}

As alterações do relevo da pele causadas pela celulite incluem lesões deprimidas e elevadas. Os septos fibrosos subcutâneos, que conectam a pele à fáscia muscular, produzem tração na pele resultando nas lesões deprimidas.⁵ As lesões elevadas são causadas pelo acúmulo de gordura, cuja tensão dentro do lobo provoca herniações da gordura através da derme⁷ que se projetam na superfície cutânea produzindo os diferentes aspectos das lesões elevadas (casca de laranja, queijo cottage e acolchoado). Não se observa, entretanto, diferença no tecido adiposo das áreas elevadas, comparado ao das demais áreas.¹⁰ Além disso, a flacidez da pele é importante fator agravante da celulite com o passar da idade, sendo mais visível nas mulheres com mais de 40 anos.^{4,11}

Embora haja relação positiva entre a celulite e o excesso de peso,¹⁰ é comum sua manifestação em mulheres com peso normal e até magras. Apesar disso, não é conhecida a relação entre padrões específicos de dieta e a presença ou agravamento da celulite. Acredita-se que tratamentos que visam à perda de peso possam ter efeitos positivos sobre a aparência da celulite, mas ainda há controvérsia sobre a composição da dieta ideal que possa diminuir o grau de celulite.¹² Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito de uma dieta com baixo teor de carboidratos na redução do grau de celulite em mulheres com peso normal em comparação a dietas-padrão e com alto teor de proteínas.

MÉTODOS

Estudo prospectivo e unicêntrico, realizado no Centro Brasileiro de Estudos em Dermatologia, Porto Alegre, Brasil, e aprovado pelo comitê de ética do Hospital Moinhos de Vento. Todos as pacientes foram plenamente informadas sobre o estudo de acordo com as regulamentações aplicáveis e diretrizes de boas práticas clínicas, e forneceram consentimento informado por escrito antes de iniciar sua participação no estudo.

Quarenta e três indivíduos do sexo feminino com idades entre 18 e 40 anos foram incluídos e randomizados para um dos três grupos de tratamento alimentar com diferentes conteúdos de macronutrientes, mas com o mesmo valor calórico total. Para a distribuição das pacientes nos grupos foi utilizada lista de randomização gerada por um estatístico externo ao estudo. A

tabela 1 descreve os grupos de tratamento, de acordo com a dieta selecionada.

Os principais critérios de inclusão foram: índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 24,9kg/m², uso de método contraceptivo eficaz, ausência de sinais de processo inflamatório ou infeccioso nos locais de avaliação do estudo, e grau de celulite moderado ou grave nos glúteos, de acordo com a escala de gravidade da celulite (CSS).¹³

Foram realizadas seis visitas durante o estudo. Na visita de triagem, uma dermatologista avaliou clinicamente as pacientes e classificou o grau de celulite de acordo com a CSS.¹³ Uma nutricionista foi responsável pela avaliação nutricional, bem como pela orientação dietética.

As circunferências corporais foram avaliadas pela medida da cintura (ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior), do quadril (ponto de máxima circunferência sobre os glúteos) e do braço (ponto médio entre o acrômio e o olécrano) com fita métrica não extensível com os valores disponíveis em centímetros e milímetros. As dobras cutâneas medidas foram as dobras tricipital e subescapular. O ponto de corte utilizado tomou as medidas de acordo com o percentil 50, conforme descrito por Frisancho.¹⁴ O peso foi aferido em balança (Welmy®, Brasil) com a paciente sem roupas e sem sapatos, e a altura foi medida em estadiômetro de parede. A dieta foi acompanhada pela nutricionista através da avaliação de inquérito alimentar-padrão. As pacientes registraram sua ingestão alimentar durante três dias da semana, ao longo de cinco meses: dois dias úteis (terças e quintas-feiras) e um dia de final de semana (domingo). Esse registro serviu como base para calcular o percentual de adesão das pacientes à dieta proposta, levando-se em consideração o percentual dos macronutrientes ingeridos *versus* o percentual proposto na dieta.

TABELA 1: Grupos de tratamento dietético

Grupos	Conteúdo da dieta
Dieta 1 (redução de carboidratos)	40% de carboidratos
15% de proteínas	
45% de gorduras	
Dieta 2 (alto teor de proteínas)	45% de carboidratos
22% de proteínas	
33% de gorduras	
Dieta 3 (controle: normal no padrão de macronutrientes)	60% de carboidratos
15% de proteínas	
25% de gorduras	

RESULTADOS

Dezenove das 43 pacientes incluídas (44,2%) completaram o estudo: cinco no grupo 1, seis no grupo 2, e oito no grupo 3. Os dados demográficos estão descritos e estratificados por dieta na tabela 2. As médias de adesão dietética variaram entre 85 e 89%, não havendo diferença na adesão entre os grupos. A média de idade das pacientes que seguiram a dieta com alto teor de proteínas (dieta 2) foi superior em comparação à das que seguiram a dieta-controle (dieta 3) ($p = 0,04$). Os demais dados demográficos foram semelhantes entre as dietas, incluídos o peso e o grau de celulite no momento basal. Apesar de ser aspecto não significativo, as pacientes que seguiram a dieta com alto teor de proteína (dieta 2) apresentaram menor grau de celulite nos glúteos no momento basal. Tal dieta produziu significativa redução de peso ao longo do tempo ($p < 0,05$), o que não foi observado com as outras duas dietas (Gráfico 1).

As pacientes que seguiram a dieta com alto teor de proteína (dieta 2) apresentaram pontuação média mais baixa no grau de celulite (CSS) nos glúteos direito e esquerdo, quando comparadas às que seguiram a dieta reduzida em carboidratos (dieta 1) ($p = 0,005$ e $p = 0,051$, glúteos direito e esquerdo, respectivamente) e a dieta-controle (dieta 3) ($p < 0,001$ e $p = 0,007$, glúteos direito e esquerdo respectivamente). Os graus de celulite das pacientes que seguiram as dietas 1 e 2 não diferiram significativamente entre si nos glúteos direito e esquerdo ($p = 0,080$ e $p = 0,142$, respectivamente). Não ocorreu melhora no grau de celulite dos glúteos direito e esquerdo ao longo do tempo para nenhum dos tipos de dieta (Gráficos 2 e 3).

As pacientes que seguiram a dieta com alto teor de proteína (dieta 2) apresentaram grau de celulite significativamente menor na coxa direita do que aquelas que seguiram a dieta de baixo carboidrato (dieta 1) nos meses 4 e 5, e das que seguiram a dieta-controle (dieta 3) nos meses 2, 4 e 5 (Gráfico 4). As pacientes que seguiram a dieta com baixo teor de carboidratos (dieta 1) apresentaram grau de celulite significativamente menor nas coxas direita e esquerda quando comparadas às que seguiram a dieta-controle (dieta 3): no mês 2 para a coxa direita e nos meses 2 e 5 para a coxa esquerda. O grupo que seguiu a dieta com alto teor de proteína (dieta 2) apresentou melhora do grau de celulite nas coxas direita ($p = 0,014$) e esquerda ($p = 0,013$) ao longo do tempo de estudo (Gráficos 4 e 5).

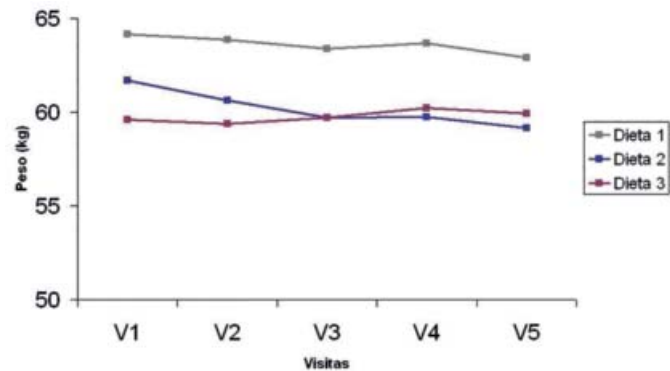


GRÁFICO 1: Média de peso ao longo do tempo, descrito por dieta

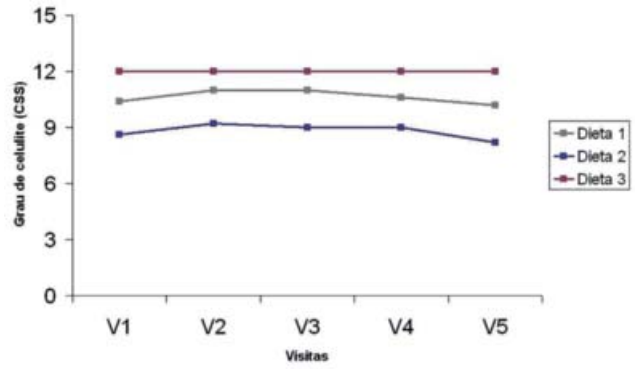


GRÁFICO 2: Grau de celulite no glúteo direito ao longo do tempo

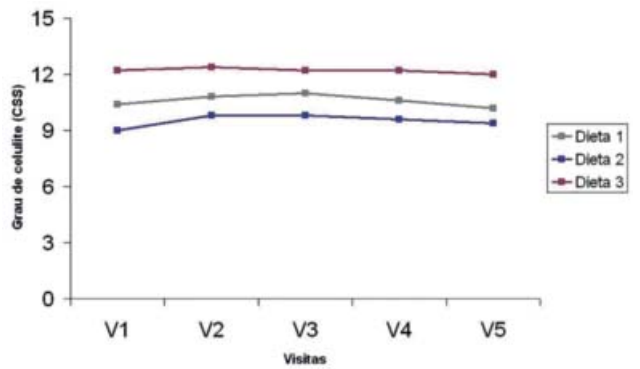


GRÁFICO 3: Grau de celulite no glúteo esquerdo de acordo com o tempo

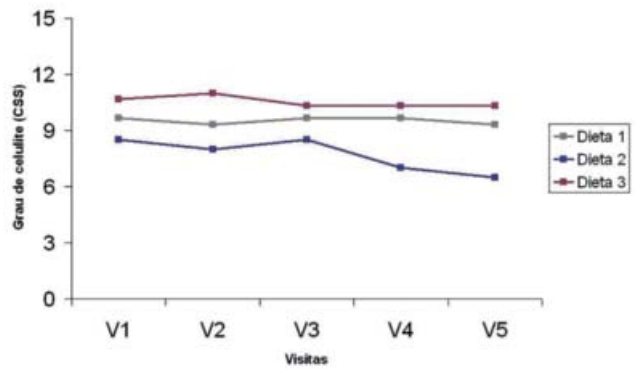


GRÁFICO 4: Grau de celulite na coxa direita ao longo do tempo

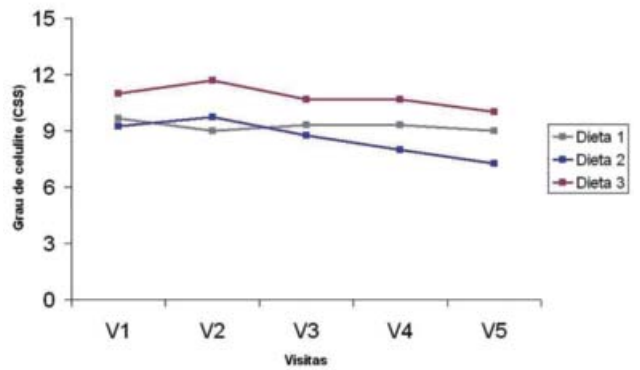


GRÁFICO 5: Grau de celulite na coxa esquerda ao longo do tempo

TABELA 2: Características demográficas das pacientes por grupo

	Amostra		Dieta 1 (n=5)		Dieta 2 (n=6)		Dieta 3 (n=8)		P
	n	%							
Idade (anos)			35a,b+8,06		39,3a+5,16		29b +7,39		0,043*
Adesão (%)	19	(86,2)	85,9 + 9,58		87,3 + 7,94		85,4 + 4,35		0,893*
Peso (kg)	19	(61,4)	64,1 ± 8,2		61,7 ± 3,2		59,6 ± 4,7		0,364*
CSS glúteo direito			10,40 ± 3,97		8,67 ± 2,52		10,7 ± 2,65		0,43
CSS glúteo esquerdo			10,40 ± 3,97		9 ± 3,16		11,13 ± 2,03		0,43
CSS coxa direita			9,67 ± 1,53		8,50 ± 1,29		10,50 ± 2,07		0,26
CSS coxa esquerda			9,67 ± 1,52		9,25 ± 2,50		10,67 ± 1,75		0,53
Estado civil									0,198**
Solteira	12	(63,2)	2	(40)	3	(50)	7	(87,5)	
Casada	7	(36,8)	3	(60)	3	(50)	1	(12,5)	
Nível escolar									0,580**
Ensino médio	3	(15,8)	1	(20)	1	(16,7)	1	(12,5)	
Graduada	5	(26,3)	1	(20)	0	(-)	4	(50)	
Graduada	5	(26,3)	2	(40)	2	(33,3)	1	(12,5)	
Pós-graduação	6	(31,6)	1	(20)	3	(50)	2	(25)	
Salário mínimo									0,541**
< 1 SM	1	(5,3)	0	(-)	0	(-)	1	(12,5)	
1 a 3 SM	3	(15,8)	1	(20)	1	(16,7)	1	(12,5)	
3 a 5 SM	8	(42,1)	1	(20)	2	(33,3)	5	(62,5)	
5 a 7 SM	1	(5,3)	1	(20)	0	(-)	0	(-)	
> 7 SM	6	(31,6)	2	(40)	3	(50)	1	(1,5)	
Tratamento estético anterior									0,509**
Sim	8	(42,1)	3	(60)	3	(50)	2	(25)	
Não	11	(57,9)	2	(40)	3	(50)	6	(75)	
Alergia									0,432**
Sim	9	(47,4)	1	(20)	3	(50)	5	(62,5)	
Não	10	(52,6)	4	(80)	3	(50)	3	(37,5)	
Uso de medicação									0,051**
Sim	8	(42,1)	4	(80)	3	(50)	1	(12,5)	
Não	11	(57,9)	1	(20)	3	(50)	7	(87,5)	
Exercício físico									0,509**
Sim	8	(42,1)	3	(60)	3	(50)	2	(25)	
Não	11	(57,9)	2	(40)	3	(50)	6	(75)	
Filhos									0,265**
Sim	6	(31,6)	3	(60)	2	(33,3)	1	(12,5)	
Não	13	(68,4)	2	(40)	4	(66,7)	7	(87,5)	
Hábito de fumar									-
Não	19	(100)	5	(100)	6	(100)	8	(100)	1**
Uso de contraceptivo oral									0,434**
Sim	7	(36,8)	2	(40)	2	(33,3)	3	(37,5)	
Não	12	(63,2)	3	(60)	4	(66,7)	5	(62,5)	
Uso de produtos para pele									0,434**
Sim	3	(15,8)	0	(-)	2	(33,3)	1	(12,5)	
Não	16	(84,2)	5	(100)	4	(66,7)	7	(87,5)	

Dados apresentados como média ± DP ou n (%).

* Valor de p para teste Anova. As médias seguidas pela mesma letra não diferem pelo teste de significância estatística mínima.

** Valor de p para teste exato de Fisher.

DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a examinar os efeitos do baixo consumo de carboidratos e o conteúdo de dieta com alto teor de proteína no grau de celulite.

A taxa de adesão das pacientes foi baixa, considerando que menos da metade das que iniciaram o estudo (44,2%) compareceu até a última avaliação proposta. Isso demonstra a dificuldade dessas pacientes em seguir um regime alimentar, independente da dieta proposta, uma vez que em todos os grupos observou-se alto índice de desistência ao longo do estudo. É conhecida a baixa adesão de pacientes em estudos que avaliam resultados de dietas alimentares.¹⁵ A taxa de adesão é influenciada por vários fatores, tais como nível de educação, condições de autocuidado, preocupação com a própria qualidade de vida, fatores socioeconômicos e condições psicológicas.^{16,17}

A amostra obtida foi homogênea em relação a quase todos os dados demográficos, exceto para a idade, que diferiu entre os grupos de dieta 2 e 3. As pacientes que receberam dieta com alto teor de proteína eram mais velhas comparadas às que receberam a dieta-controle. O grau de celulite desse grupo, entretanto, não diferiu significativamente dos outros grupos no momento basal. Pacientes mais velhas podem apresentar grau de celulite superior ao de pacientes mais jovens em função da flacidez cutânea, que tende a aumentar com a idade.^{4,10,11}

Observou-se que as pacientes que seguiram a dieta com alto teor de proteína foram as que apresentaram maior redução de peso quando comparadas com as que seguiram as outras dietas. Em dietas com alto teor de proteínas 25% do valor energético total da ingesta é composto de proteínas. Elas são consideradas eficazes na saciedade devido ao aumento na termogênese dietética e subsequente diminuição da ingestão de alimentos, podendo auxiliar na redução de peso.¹⁸

Ao longo do tempo, foi evidenciada redução no grau de celulite apenas nas coxas, para as pacientes que seguiram a dieta com alto teor de proteína. Comparando-se os resultados dos grupos a cada visita, observou-se que essas pacientes (dieta 2) apresentaram graus de celulite menores, principalmente nos glúteos, quando comparadas às pacientes que seguiram as demais dietas. O melhor efeito da dieta 2 sobre o grau de celulite pode estar relacionado à perda de peso observado nessa dieta.

Atribui-se à dieta baseada na redução da ingestão de carboidratos a produção de menores níveis de glicemia, de insulina e de glucagon. Em resposta, o organismo produziria oxidação de ácidos graxos com consequente queima dos estoques de gordura.¹⁹ De acordo com a literatura, tanto uma dieta com teor reduzido de carboidratos quanto uma dieta com lipídios reduzidos promovem a perda de peso.²⁰ Alguns estudos^{21,22} sugerem que o armazenamento de gorduras aumenta com elevadas concentrações de gordura ingerida e diminui com dietas de baixo conteúdo de lipídios. No entanto, acredita-se que um plano dietético

com baixo teor de carboidratos seria mais eficaz em longo prazo do que a dieta com teor reduzido de lipídios.²⁰ É possível que, devido ao menor efeito térmico da gordura e ao dispêndio de energia mais elevado para a conversão de carboidratos em ácidos graxos, a gordura seja mais facilmente armazenada no tecido adiposo do que o carboidrato.¹⁹ Entretanto, no presente estudo não se observou efeito importante da dieta com baixo teor de carboidratos no peso das pacientes nem no grau de celulite.

O grau de celulite foi avaliado pela CSS,¹³ escala validada para avaliação objetiva do grau de celulite. Essa escala considera os componentes morfológicos da celulite, como número de lesões deprimidas evidentes, profundidade das lesões deprimidas, aparência clínica das lesões elevadas, flacidez e a antiga classificação. Cada um desses cinco itens é avaliado com graduação que varia de zero a três. A soma de todos os itens resulta no valor final da graduação de celulite, que poderá ser classificada como leve (1 a 5 pontos), moderada (6 a 10 pontos), ou grave (11 a 15 pontos).

A alta taxa de desistência das pacientes reduziu a amostra de modo considerável, afetando o poder do estudo. Uma limitação deste estudo é que, embora tenha sido feito o acompanhamento nutricional das pacientes, não foi utilizada ferramenta validada de avaliação da adesão das pacientes às dietas propostas. A diferença inicial de idade média entre os grupos poderia ser apontada como possível viés de seleção, mas todas as inclusões foram randomizadas.

Apesar das limitações, os autores entendem que conduziram um estudo original em um tema pouco estudado: os tipos diferentes de dieta e seus efeitos na melhora da celulite, uma condição estética altamente prevalente entre as mulheres. Esse tema merece ser mais estudado, considerando dados de um estudo anteriormente conduzido em nosso centro, onde foram encontradas pacientes com comportamento nutricional bulímico na amostra estudada.²³

CONCLUSÃO

A maioria das pacientes estudadas apresentou dificuldades em seguir o regime dietético proposto, independente do tipo de dieta. Isso foi evidenciado pelo alto índice de desistência neste estudo. As pacientes submetidas à dieta com alto teor de proteínas apresentaram melhora no grau de celulite, provavelmente relacionada à perda de peso e consequente redução do tecido adiposo. Estudos maiores e mais abrangentes serão necessários para se estabelecer a relação entre a composição da dieta e a melhora da celulite.

Apesar de resultados sem relevância devido à pequena amostra final, os resultados deste estudo permitem suspeitar que a redução de peso corporal, independente de um tipo específico de dieta, em pacientes com peso normal, pode melhorar o grau de celulite. ●

REFERÊNCIAS

1. Brum C. Psychological Impact of Cellulite on the Affected Patients. In: Goldman MP, Hexsel D, editors. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*, 2nd edition. New York: Taylor & Francis; 2010. p. 5-7.
2. Hexsel D, Hexsel C, Weber M. Social impact of cellulite and its impact on quality of life. In: Goldman MP, Hexsel D, editors. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*, 2nd edition. New York: Taylor & Francis, 2010. p. 1-4.
3. Khan MH, Victor F, Rao B, Stadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):361-70; quiz 371-2.
4. Ortonne JP, Zartarian M, Verschoore M, Queille-Roussel C, Duteil L. Cellulite and skin ageing: is there any interaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(7):827-34.
5. Hexsel DM, Abreu M, Rodrigues TC, Soirefmann M, do Prado DZ, Gamboa MM. Side-By-Side Comparison of Areas with and without Cellulite Depressions Using Magnetic Resonance Imaging. *Dermatol Surg*. 2009;35(10):1471-7.
6. Nurnberger F, Muller G. So-called cellulite: an invented disease. *J Dermatol Surg Oncol*. 1978;4(3):221-9.
7. Mirrashed F, Sharp JC, Krause V, Morgan J, Tomanek B. Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. *Skin Res Technol*. 2004;10(3):161-8.
8. Draelos ZD. The disease of cellulite. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4(4):221-2.
9. Terranova F, Berardesca E, Maibach H. Cellulite: nature and aetiopathogenesis. *Int J Cosmet Sci*. 2006;28(3):157-67.
10. Hexsel D, Siega C, Schilling-Souza J, Porto MD, Rodrigues TC. A comparative study of the anatomy of adipose tissue in areas with and without raised lesions of cellulite using magnetic resonance imaging. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1877-86.
11. Hexsel D, Dal'Forno T, Mazzuco R. Definition, clinical aspects, classifications, and diagnostic technique. In: Goldman MP, Hexsel D, eds. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*, 2nd edition. New York: Taylor & Francis; 2010. p. 13-23.
12. Smalls LK, Hicks M, Passeretti D, Gersin K, Kitzmiller WJ, Bakhsh A, et al. Effect of Weight Loss on Cellulite: Gynoid Lypodystrophy. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(2):510-6.
13. Hexsel DM, Dal'Forno T, Hexsel CL. A validated photonumeric cellulite severity scale. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(5):523-8.
14. Frisancho AR. Anthropometric standard for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: The University of Michigan Press; 1990. p. 48-53.
15. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-73.
16. Chimenti BM, Bruno MLM, Nakasato M, Isosaki M. Estudo sobre adesão: fatores intervenientes na dieta hipocalórica de coronariopatas internados em um hospital público de São Paulo. *Rev Bras Nutr Clin*. 2006;21(3):204-10.
17. Kurita GP, Pimenta CAM. Adesão ao tratamento da dor crônica: estudo de variáveis demográficas, terapêuticas e psicossociais. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003;61(2):416-25.
18. Halton TL, Hu FB. The Effects of High Protein Diets on Thermogenesis, Satiety and Weight Loss: A Critical Review. *J Am Coll Nutr*. 2004;23(5):373-385.
19. Polacow VO, Lancha J, Antonio H. Dietas hiperglicídicas: efeitos da substituição isoenergética de gordura por carboidratos sobre o metabolismo de lipídios, adiposidade corporal e sua associação com atividade física e com o risco de doença cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(3):389-400.
20. Last MD, Stephen A, Wilson MD. Low-Carbohydrate Diets. *Am Fam Physician*. 2006;73(11):1942-8.
21. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med*. 2008;359(3):229-241.
22. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360(9):859-73.
23. Hexsel DM, Siega C, Schilling-Souza J, Stapenhorst A, Rodrigues TC, Brum C. Avaliação dos aspectos psicológicos, psiquiátricos e comportamentais de pacientes com celulite: estudo-piloto. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4(2):131-6.

Correção de assimetrias e discinesias faciais com toxina botulínica tipo A

Correction of facial asymmetries and dyskinesias with botulinum toxin type A

RESUMO

Introdução: A paralisia facial desencadeia assimetrias e outras modificações faciais funcionais e estéticas, que levam a distúrbios físicos e psicológicos significativos. A toxina botulínica tipo A, por ser terapêutica segura, eficaz e bem tolerada, torna-se boa opção no tratamento dessas condições.

Objetivo: Demonstrar a melhora clínica e o grau de satisfação de pacientes portadores de assimetrias e discinesias faciais, tratados com injeções de toxina botulínica tipo A realizadas por dermatologistas.

Métodos: Foram selecionados pacientes com assimetrias e discinesias faciais, no período entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013, para receber injeções de toxina botulínica no lado normal da face, visando diminuir a atividade muscular nos casos de hemiparesia facial, ou diretamente nos músculos afetados, em casos de discinesia. As avaliações clínicas e os registros fotográficos nas posições estática e dinâmica foram feitos nos dias da primeira aplicação (D0) e 15 dias após (D15). Cada paciente foi reagendado para uma próxima sessão em até 120 dias.

Resultados: Após a aplicação da toxina houve melhora clínica, com suavização das assimetrias e discinesias apresentadas no início do tratamento. Notou-se importante melhora na qualidade de vida dos pacientes, com impacto positivo em diferentes âmbitos de sua vida pessoal.

Conclusões: A terapêutica com toxina botulínica tipo A, realizada por dermatologistas com experiência no manejo desse procedimento em outras condições, mostrou ser importante alternativa no tratamento das assimetrias e discinesias faciais.

Palavras-chave: assimetria facial; paralisia facial; qualidade de vida; toxinas botulínicas tipo A.

ABSTRACT

Introduction: Facial paralysis triggers asymmetries and other functional and aesthetic facial changes, which lead to significant physical and psychological disorders. Botulinum toxin type A is a safe, effective, and well-tolerated therapy, making it a good option for treating those conditions.

Objective: To demonstrate the clinical improvement and the degree of satisfaction among patients bearing facial asymmetries and dyskinesias, who have been treated with botulinum toxin type A injections performed by dermatologists.

Methods: Patients with facial asymmetries and dyskinesias were selected between January 2011 and December 2013, to receive botulinum toxin injections aimed at reducing muscle activity on the normal side of the face (in cases of facial hemiparesis) or directly into the affected muscles in cases of dyskinesias. The clinical evaluations and photographic records in static and dynamic positions were carried out on the days of the first application (D0) and fifteen days after (D15). Each patient was rescheduled for a future session within 120 days.

Results: There was clinical improvement with reduction of asymmetries and dyskinesias verified at the beginning of treatment following application of the toxin. A significant improvement in the patients' quality of life, with a positive impact in different areas of their personal lives, could be noticed.

Conclusions: Treatment with botulinum toxin type A, performed by dermatologists with previous experience in the management of this procedure in other conditions, proved to be an important alternative in the treatment of asymmetries and facial dyskinesias.

Keywords: facial asymmetry; facial paralysis; quality of life; botulinum toxins, type A.

Artigo Original

Autores:

Maria Cristina Cardoso de Mendonça¹
 Maria Gabriela Araújo Lopes²
 Rosana Rocon Siqueira³
 Fernanda Queiroz de Oliveira⁴
 Gianne Pascoal³
 Aloísio Carlos Couri Gamonal⁴

¹ Médica dermatologista – Juiz de Fora (MG), Brasil.

² Residente do terceiro ano de dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

³ Residente do segundo ano de dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁴ Professor de dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema) – Juiz de Fora (MG) e da Faculdade Presidente Antônio Carlos (Unipac); chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG); médico da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig) e do Hospital Regional João Penido (HRJP) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Maria Cristina Cardoso de Mendonça
 Rua Padre Café, 740/4º andar
 36016450 – Juiz de Fora – MG
 E-mail: mcristmendonca@terra.com.br

Data de recebimento: 23/03/2014

Data de aprovação: 13/06/2014

Trabalho realizado no Núcleo de Pesquisa em Dermatologia (Nupede) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
 Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

As paralisias e discinesias craniofaciais desencadeiam modificações funcionais e estéticas, que acarretam desordens físicas e psicológicas. No caso da paralisia facial, há contração excessiva do lado contralateral ao paralisado, pois não há musculatura oponente efetiva. O lado não paralisado apresenta desvio das regiões nasal, labial e orbital, mesmo quando os músculos estão em repouso. Assim, ocorre rotação da face para o lado não afetado pela paralisia, causando encurtamento dessa hemiface. O tratamento da assimetria facial resultante visa restabelecer o equilíbrio muscular e recobrar a simetria nos estados de repouso e movimento.^{1,2} Técnicas cirúrgicas são, na maioria das vezes, ineficazes, além de apresentar risco de complicações.² A toxina botulínica tipo A, por ser terapêutica segura, eficaz e bem tolerada, torna-se boa opção no tratamento dessas condições patológicas, com a vantagem de ser disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS).^{3,4} Tem sido usada para tratar sincinesias,⁵ hiperlacrimação,⁶ hiperdiscinesias⁷ e sequelas nas regiões frontal e mandibular, secundárias à ritidoplastia.⁸ Os resultados têm sido tão significativos, que é considerada por muitos o melhor tratamento para os efeitos motores e autonômicos causados por regeneração neural aberrante.⁶ Com base na habilidade do dermatologista, adquirida na aplicação de toxina botulínica em sua prática diária para o tratamento de várias dermatoses, incluindo o envelhecimento facial, objetivou-se, com este trabalho, demonstrar a segurança e eficácia do procedimento quando realizado por esse profissional, bem como a melhora clínica e o grau de satisfação dos pacientes a ele submetidos.

MÉTODOS

Foi realizado estudo não randomizado, paralelo, no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da UFJF (Juiz de Fora, MG) incluindo 12 pacientes com assimetrias faciais, provenientes do Ambulatório de Dermatologia ou encaminhados por outras especialidades no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2013.

Foram selecionados pacientes com assimetrias importantes ou discinesias faciais, sem tratamento prévio, com idade entre 20 e 80 anos e não portadores de doenças neuromusculares.

O produto utilizado no estudo foi fornecido a cada um deles pelo SUS, (Botox® Allergan Pharmaceuticals, Irvine, California e Prosigne® Lanzhou Biological Products Institute, China). A toxina foi aplicada, em doses individualizadas de acor-

do com a necessidade de cada paciente, com a finalidade de enfraquecer a musculatura facial da hemiface não afetada pela paralisia, e diretamente na musculatura responsável pela discinesia. As avaliações clínicas foram realizadas no primeiro dia do procedimento (D0) e 15 dias após (D15). Os pacientes foram fotografados em cada visita nas posições estática e dinâmica, utilizando-se a mesma câmera digital, em iluminação ambiente e posições padronizadas (Figuras 1 a 3). Cada paciente foi reagendado para uma próxima sessão em até 120 dias depois da última aplicação. O estudo seguiu as orientações éticas emanadas da declaração de Helsinki de 2000, revista em 2008.



FIGURA 1: Paciente 1 em posição estática antes do tratamento e após a quinta aplicação



FIGURA 2: Paciente 1 em posição dinâmica antes do tratamento e após a quinta aplicação.



FIGURA 3: A - Paciente 2 em posição estática antes do tratamento, B - Após a quinta aplicação, C - Em posição dinâmica antes do tratamento, D - Após a quinta aplicação

RESULTADOS

Os 12 pacientes selecionados apresentaram média de idade de 56,4 anos, sendo nove (75%) do sexo feminino e três (25%) do sexo masculino. A etiologia das assimetrias incluiu tumores do sistema nervoso central, cirurgias, paralisia de Bell e causas indeterminadas (Tabela 1). O total de doses em cada aplicação variou, conforme as necessidades individuais, entre 8,2 e 51 unidades por aplicação. Os pacientes foram questionados quanto ao grau de satisfação em geral após o tratamento (Tabela 2) e foram convidados a avaliar o índice de satisfação em diferentes aspectos de seu cotidiano, utilizando notas que variaram de 1 a 5, sendo 1 para melhora discreta e 5 para excelente melhora. Na avaliação referente à influência no trabalho utilizou-se a expressão “não se aplica (NA)” para os pacientes já afastados de suas atividades laborais (Tabela 3). Observou-se alto índice de satisfação dos pacientes após a correção das assimetrias, assim como melhora em seus relacionamentos pessoais e sua vida social e profissional. Como complicações foram encontrados dois casos de lagofalmo, e um de cefaleia. Tais sintomas foram transitórios e não acarretaram transtornos aos pacientes.

DISCUSSÃO

A paralisia facial e as discinesias craniofaciais desencadeiam alterações na fala, no sorriso, na deglutição e na mastigação, fato que pode acarretar sérios danos à capacidade do paciente de expressar emoções e a sua própria imagem.^{1,3} Na paralisia facial, os músculos não afetados tornam-se hipercinéticos, gerando desequilíbrio, por falta de ação de seus oponentes.^{1,2} As discinesias são definidas como movimentos involuntários da musculatura da face e do pescoço, incluindo o blefaroespasmó, caracterizado por fechamento bilateral espasmódico e involuntário das pálpebras⁹ e o espasmo hemifacial que consiste na contração tônico-clônica unilateral e de músculos inervados pelo nervo facial ipsilateral. São frequentemente acompanhados por outras alterações sensoriais (distúrbios visuais ou auditivos),

Índice de Melhora	Relacionamentos	Trabalho	Vida social
	Pessoais		
Paciente 1	5	NA	5
Paciente 2	3	NA	3
Paciente 3	5	NA	5
Paciente 4	3	NA	3
Paciente 5	5	5	5
Paciente 6	5	5	5
Paciente 7	5	5	5
Paciente 8	5	5	5
Paciente 9	5	5	5
Paciente 10	5	5	5
Paciente 11	5	5	5
Paciente 12	5	5	5
Média	4,66	5	4,66

motores (fraqueza da musculatura facial, trismo, bruxismo, disartria) e/ou autonômicas (lacrimejamento e salivação). Os espasmos musculares iniciam-se na região periocular e progridem para a região perioral e músculos mastigatórios.¹⁰ As principais etiologias da assimetria facial incluem acidentes vasculares cerebrais, lesões cirúrgicas, lesões traumáticas, paralisia de Bell, tumores intracerebrais e a paralisia de etiologia indeterminada.² O tratamento da paralisia facial visa recuperar a simetria, no estado estático e dinâmico, que é seriamente afetada pela progressiva hipercinesia contralateral.^{1,2} Uma boa opção terapêutica é a toxina botulínica tipo A por ser segura, eficaz e bem tolerada. No espasmo hemifacial é considerada o tratamento de escolha.¹¹ Na literatura são poucos os relatos, por dermatologistas, sobre o tratamento das assimetrias faciais com o uso da toxina botulínica, apesar de vir sendo utilizada desde a década de 1970 no tratamento de uma série de condições relacionadas a contrações musculares anormais.^{3,4} Funciona bloqueando a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, impedindo a contração do músculo.^{3,12} No espasmo hemifacial é utilizada diretamente no músculo afetado, bloqueando sua ação involuntária. Tem sido empregada para o tratamento da hipercinesia facial, no lado não afetado pela paralisia, sendo descrita a necessidade de dose total maior, porém com duração da ação similar quando utilizada para outras finalidades.³ Em nosso estudo, a quantidade de unidades variou entre 8 e 51, com reaplicações periódicas após intervalo de 90 a 120 dias da sessão anterior. Eventos adversos são raros com injeções da toxina na face e estão associados ao uso de doses elevadas.¹² Neste estudo não houve complicações precoces, como hematomas, infecção ou alergias à toxina, e nem complicações irreversíveis. Evidenciamos complicações transitórias em três pacientes de todos os avaliados, tendo dois apresentado lagofalmo e um cefaleia. Houve melhora da mobilidade do lado acometido pela paralisia, como efeito secundário à aplicação da

TABELA 1: Etiologia das assimetrias

Etiologia	Nº	(%)
Tumores do SNC	5	(41,6%)
Cirurgia	1	(8,3%)
Paralisia de Bell	2	(16,6%)
Causas indeterminadas	4	(33,3%)
Total	12	(100%)

TABELA 2: Grau de satisfação geral após o tratamento

Grau de Satisfação	Insatisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
Total de pacientes	0	2	10
% dos pacientes	0%	16,66	83,33

toxina botulínica no lado não acometido. As diversas etiologias das assimetrias faciais, as variedades na anatomia e a força da musculatura tornam difícil a padronização dos pontos a injetar, bem como a quantidade de unidades a usar em cada um deles, sendo a experiência do profissional executante um importante fator.¹³ O uso da toxina botulínica na área da cosmiaatria permitiu ao dermatologista domínio em sua utilização. Aliando esse conhecimento à grande visão estética adquirida por esse profissional ao longo de sua prática clínica, pode-se afirmar que o dermatologista é capaz de tratar com sucesso tais pacientes, conforme corroborado pelos resultados obtidos neste estudo. O tratamento das assimetrias é extremamente gratificante, pois proporciona ao paciente reintegração social e autoaceitação. O índice de satisfação dos pacientes é alto em contraste com as baixas taxas de efeitos adversos.¹⁻³

CONCLUSÃO

A toxina botulínica tipo A mostrou-se importante alternativa no tratamento das assimetrias faciais. Acarreta melhora da autoimagem e habilidade expressiva, gerando impacto social positivo e maior qualidade de vida para os pacientes submetidos ao tratamento. Os dermatologistas são profissionais capazes de tratar com sucesso tais imperfeições, conforme evidenciado pela melhora clínica, pelo alto grau de satisfação dos pacientes submetidos ao procedimento e pelos poucos e limitados eventos adversos. Entretanto são necessários estudos mais abrangentes, realizados por dermatologistas, para consolidar a aptidão de tais profissionais para tratar as assimetrias faciais com toxina botulínica. ●

REFERÊNCIAS

1. Maio M. Therapeutic uses of botulinum toxin: from facial palsy to autoimmune disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2008; 8(6):791-8.
2. Domingos MM. O uso da Toxina botulínica em pacientes com hipercinesia muscular facial contralateral à paralisia facial (tese). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006. 156 p.
3. Sadiq SA, Khwaja S, Saeed SR. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy. *Eye (Lond).* 2012;26(11):1431-6.
4. Jandhyala R. Impact of Botulinum Toxin A on the Quality of Life of Subjects Following Treatment of Facial Lines. *J Clin Aesthetic.* 2013;6(9):41-5.
5. Badarny S, Giladi N, Honigman S. Botulinum toxin injection effective for post peripheral facial nerve palsy sinkinesis. *Harefuah.* 1998;135(3-4):106.
6. Boroojerdi B, Ferbert A, Schwarz M, Herath H, Noth J. Botulinum toxin treatment of synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1998;65(1):111-4.
7. Dressler D, Schonle PW. Hyperkinesias after hypoglossal facial nerve anastomosis-treatment with Botulinum toxin. *Eur. Neurol.* 31(1):44, 1991.
8. Clark RP, Berris CE. Botulinum toxin: a treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(2):353-5.
9. Carvalho RMSL, Gomi CF, Carvalho ALS, Matayoshi S, Moura EM. Tratamento do blefaroespasm e distonias faciais correlatas com toxina botulínica - estudo de 16 casos. *Arq Bras Oftalm.* 2003; 66(1):13-6.
10. Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960-1984. *Arch Neurol.* 1990;47(11):1233-4.
11. Frei K, Truong DD, Dressler D. Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm; comparing different therapeutic preparations. *Eur J Neural.* 2006;13(Suppl 1):30-5.
12. Armstrong MW, Mountain RE, Murray JA. Treatment of facial asymmetry with Botulinum toxin type A following facial nerve palsy. *Clin. Otolaryngol.* 1996;21(1):15-20.
13. Salles AG, Toledo PN, Ferreira MC. Botulinum toxin injection in long-standing facial paralysis patients: improvement of facial symmetry observed up to 6 months. *Aesth Plast Surg.* 2009;33(4): 582-90.

Artigo Original

Autores:

Sílvia Arroyo Rstom¹
Beatrice Martinez Zugaib Abdalla²
Gisele Gargantini Rezze³
Francisco Macedo Paschoal⁴

¹ Médica dermatologista colaboradora do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) - São Paulo (SP), Brasil.

² Acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) - São Paulo (SP), Brasil.

³ PhD. Dermatologista assistente do Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital A C Camargo - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ PhD. Professor de dermatologia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Sílvia Arroyo Rstom
Av. Príncipe de Gales, 821 -
Vila Príncipe de Gales
09060-650 - Santo André - SP
E-mail: silviaarrostom@gmail.com

Data de recebimento: 10/06/2014

Data de aprovação: 05/08/2014

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

Suporte Financeiro: Laboratório ISDIN (São Paulo, SP, Brasil) forneceu material para estudos)
Conflito de interesses: Professor Francisco Macedo Paschoal atua como pesquisador do Laboratório ISDIN.

Avaliação da ação de creme contendo fotolíase em lipossomas e filtro solar FPS 100 na queratose actínica da face: estudo clínico, dermatoscópico e por microscopia confocal

Evaluation of the effects of a cream containing liposome-encapsulated photolyase and SPF 100 sunscreen on facial actinic keratosis: clinical, dermoscopic, and confocal microscopy based analysis

RESUMO

Introdução: A exposição crônica à radiação ultra-violeta é a causa primária de carcinomas de pele. A queratose actínica é considerada uma lesão precursora. A aplicação tópica da fotolíase mostrou eficiência com remoção de 40-45% dos dímeros formados pela radiação ultra-violeta, diferindo da fotoproteção convencional pela habilidade de reparar um dano já estabelecido ao DNA celular. A microscopia confocal é um recurso para visualização in vivo das alterações cutâneas.

Objetivo: Avaliar a ação da aplicação de creme contendo fotolíase associado ao filtro solar FPS 100 no dano actínico e queratoses actínicas na face utilizando a dermatoscopia e a microscopia confocal como parâmetros de avaliação.

Métodos: Ensaio clínico longitudinal observacional em 17 lesões de queratoses actínicas. Foi realizada dermatoscopia e microscopia confocal antes da aplicação do creme e após 120 dias. As imagens foram comparadas.

Resultados: Das 14 queratoses actínicas grau I, 9 apresentaram melhora clínica e dermatoscópica, 3 permaneceram inalteradas e 1 evoluiu para queratose actínica grau II. A microscopia confocal mostrou redução das escamas e melhora da arquitetura epidérmica nas 5 queratoses actínicas grau I. As 3 queratoses actínicas grau II documentadas não apresentaram melhora.

Conclusões: A aplicação da fotolíase em creme com filtro promove fotoproteção e reparo ao DNA. A microscopia confocal é uma arma útil no monitoramento do tratamento de queratoses actínicas.

Palavras-chave: ceratose actínica; microscopia confocal; dermatoscopia.

ABSTRACT

Introduction: Chronic exposure to ultraviolet radiation is the primary cause of skin carcinomas. Actinic keratosis is considered a precursor lesion. Topical application of photolyase showed effectiveness with the removal of 40-45% of the dimers formed by ultraviolet radiation, contrasting with conventional photoprotection for its ability to repair already damaged cellular DNA. Confocal microscopy is used for the in vivo visualization of skin alterations.

Objective: To evaluate the effects of the cream containing photolyase and SPF 100 sunscreen on facial actinic damage and keratoses, using dermoscopy and confocal microscopy as evaluation parameters.

Methods: Observational longitudinal clinical trial in 17 actinic keratosis lesions. Dermoscopy and confocal microscopy were carried out before applying the cream and 120 days after, with comparison of the images.

Results: Of the 14 Grade I actinic keratoses, nine showed clinical and dermoscopic improvement, three remained unchanged and one progressed to Grade II actinic keratosis. Confocal microscopy showed a reduction of scales and improvement in the epidermal architecture in the five Grade I actinic keratoses. The three Grade II actinic keratoses analyzed did not show improvement.

Conclusions: The application of photolyase in cream with sunscreen promotes photoprotection and DNA repair. Confocal microscopy is a useful tool for monitoring the treatment of actinic keratoses.

Keywords: keratosis, actinic; microscopy, confocal; dermoscopy.

INTRODUÇÃO

A exposição crônica à radiação ultra-violeta (UV) é a causa primária de carcinomas de pele, sendo a queratose actínica (QA) considerada uma lesão precursora do carcinoma espinocelular (CEC). A QA é um dos diagnósticos dermatológicos mais comuns e afeta um número estimado de 58 milhões de pessoas nos Estados Unidos.^{1,2} Na Austrália acomete cerca de 40 a 50% dos indivíduos acima de 40 anos, devido à grande proporção de indivíduos com fototipo I e II na população.³ Estima-se que o risco relativo de um indivíduo portador de QA desenvolver CEC é de 6 a 10%.⁴

A exposição excessiva à UV pode causar mutações gênicas no ácido desoxirribonucléico (DNA) dos queratinócitos. A absorção da energia da radiação UV pelo DNA das células epidérmicas traz como efeito a produção dos dímeros de ciclobutano-pirimidina e fotoprodutos pirimidina-pirimidona, evento inicial do processo de imunossupressão, mutação e carcinogênese.⁵ A aplicação tópica da fotólise, enzima presente em praticamente todos os seres vivos expostos a luz com exceção dos mamíferos placentários, mostrou eficiência com remoção de 40-45% destes dímeros do DNA da pele humana irradiada com UV.⁶ A fotólise liga-se aos dímeros ciclobutano-pirimidina (CPDs) e a exposição do complexo fotólise-dímeros à radiação converte as pirimidinas dimerizadas para sua estrutura original, combatendo este processo de carcinogênese.⁵⁻⁸ Quando associada a filtro solar FPS 100 traz um incremento à fotoproteção convencional pela possibilidade de reparar o dano já estabelecido no DNA celular.

A classificação da QA, baseada em critérios clínicos e dermatoscópicos, divide a QA em grau I e grau II (Tabela 1), sendo a QA grau II a que apresenta maior risco de evolução para CEC.⁹ Em alguns pacientes observam-se múltiplas lesões de QA e, nestes casos, o conceito de campo de cancerização pode ser utilizado. Trata-se de região contendo anormalidades pré-neoplásicas subclínicas e multifocais com mutações genéticas que poderão constituir a sede de novos tumores primários e de recorrência local.¹⁰⁻¹²

Nos últimos anos, tem aumentado o interesse para desenvolver exames de diagnóstico não-invasivos para detectar não apenas lesões clinicamente suspeitas de QAs, mas também para detectar e definir as lesões subclínicas, que também devem ser tratadas.^{10,13} A microscopia confocal *in vivo* é um recurso para visualização “*in vivo*” das alterações cutâneas e que pode ser usado também para acompanhar tratamentos. Os principais cri-

térios diagnósticos da QA na microscopia confocal são: hiperqueratose irregular, pleomorfismo e aumento nuclear epidérmico e desarranjo arquitetural.¹⁴⁻¹⁶

O objetivo deste estudo foi avaliar a ação da aplicação de creme contendo fotólise em lipossomas associado ao filtro solar FPS 100 em pacientes com dano actínico e QA na face utilizando como parâmetro de avaliação a dermatoscopia e a microscopia confocal (MC) *in vivo*.

MÉTODOS

Trata-se de ensaio clínico longitudinal e observacional realizado no Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Foram estudados prospectivamente 14 pacientes, sendo 8 homens e 6 mulheres, com idade entre 45 e 65 anos, portadores de QAs grau I e grau II e outros sinais cutâneos de dano actínico crônico na face.

Os pacientes selecionados e que concordaram em participar do estudo, foram voluntários do ambulatório de dermatologia e após a explicação detalhada sobre os objetivos do estudo, a forma que iriam colaborar e o esclarecimento das dúvidas, assinaram o termo de consentimento para a realização da pesquisa, que transcorreu alinhada aos princípios éticos da boa prática clínica.

Os critérios de inclusão adotados foram: idade entre 45 e 85 anos, capacidade de compreensão do método a ser utilizado, concordância em participar do projeto, presença de QAs grau I ou II associadas ou não a outros sinais cutâneos de dano actínico crônico.

Foram critérios de exclusão: incapacidade de compreender o método a ser utilizado, gravidez, amamentação, doenças neurológicas e psiquiátricas, doenças fotossensibilizantes, portadores de collagenoses como lúpus eritematoso, uso de medicamentos fotossensibilizantes ou imunossupressores, suspeita clínica de câncer de pele e lesões na face compatíveis com doenças infecto-contagiosa em atividade.

Após a seleção das lesões de QAs por paciente, foi realizada a documentação através de fotografia clínica, dermatoscopia óptica com dermatoscópio de luz polarizada (DermLite FOTO System, USA) e MC *in vivo* (VivaScope 1500, Mavig VivaScope Systems, Munich, Alemanha).

A área avaliada pela MC foi de 8 mm² onde metade da área analisada apresentava a QA parcial ou em sua totalidade ou

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DA QUERATOSE ACTÍNICA

Queratose Actínica Grau 1

Lesão plana, rósea, em áreas de fotodano, áspera.
Pseudo rede pigmentar vermelha (padrão em morango).
Escamação lamelar.

Queratose Actínica Grau 2

Pápula ou placa rósea ou eritematosa, com escama e endureção.
Padrão estrelado (starburst) vermelho.
Vasos em pontos ou glomerulares.
Descamação amarela opaca.

Adaptado de Zalaudek e cols.⁹

e a outra metade, a região perilesional.

Os pacientes foram orientados a realizar aplicações diárias do creme contendo fotoliase em lipossomas e filtro solar FPS 100 (Eryfotona®-AK-NMSC, ISDIN Produtos Farmacêuticos LTDA, São Paulo, Brasil) seguindo as recomendações de um folheto explicativo. Os pacientes foram seguidos a cada 30 dias em consulta dermatológica e após 120 dias foi realizada nova documentação fotográfica clínica, dermatoscópica e pela MC *in vivo*.

As imagens obtidas antes e 120 dias após o início do tratamento foram comparadas e a avaliação das respostas nas QAs foi realizada a partir das imagens dermatoscópicas de luz polarizada e da MC.

Dezessete lesões de QA, 14 grau I e 3 grau II, foram documentadas com fotografias clínicas e dermatoscópicas antes e após 120 dias do uso de creme contendo fotoliase em lipossomas e filtro solar FPS 100, sendo 8 destas lesões estudadas pela MC *in vivo*.

RESULTADOS

Das quatorze QAs grau I, nove apresentaram melhora clínica e dermatoscópica com diminuição do eritema e da descamação, (Figura 1) três permaneceram inalteradas e uma lesão evoluiu para QA grau II.

Todas as três QA grau II não manifestaram melhora clínica e dermatoscópica após 120 dias de uso do creme. (Figura 2)

No exame de MC das oito lesões, cinco eram de QAs grau I e três de QAs grau II. Todos os pacientes com QA grau I apresentaram redução das escamas e melhora do padrão arquitetural epidérmico nos exames. Os três pacientes de QA grau II não apresentam mudanças à MC após os 120 dias do uso da medicação. (Figuras 1 e 2)

DISCUSSÃO

Os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento dos cânceres de pele não melanoma são bem conhecidos e incluem principalmente raça, idade, gênero, exposição crônica a agentes mutagênicos químicos e físicos (radiação UV), além de fatores genéticos. A exposição excessiva à radiação UV, em especial ao ultravioleta tipo B (UVB), está associada ao aumento do risco para o desenvolvimento dos cânceres cutâneos incluindo o carcinoma basocelular e CEC, pois pode causar mutações gênicas no DNA dos queratinócitos. A falha no reparo dessas alterações gênicas pode levar a crescimento celular desordenado e formação do câncer. Além disso, a radiação UV tem grande efeito sobre o sistema imune cutâneo, induzindo a um estado de imunossupressão local que impede a rejeição do tumor em formação.

As mutações que ocorrem no gene que codifica a p53, importante gene de supressão tumoral, estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento do câncer de pele, sendo a radiação UV a sua causa primária. Altos níveis de p53 (evidenciado pela imunohistoquímica) devido a mutações e aumento da expressão gênica podem ser considerados como marcador biológico do dano actínico e do campo de cancerização.¹⁰

A fotoliase é uma enzima pertencente à família das flavo-

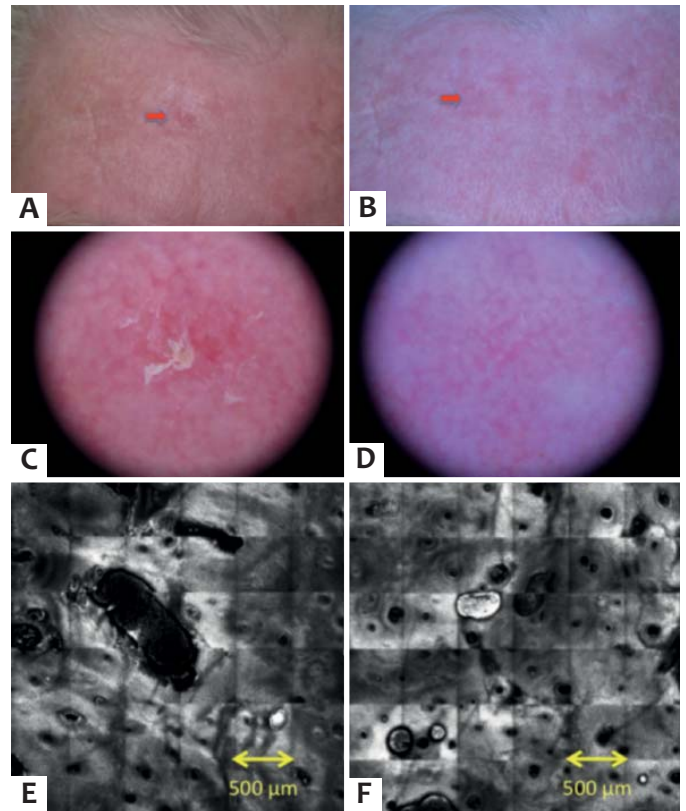


FIGURA 1: Imagens clínicas (seta vermelha) de queratose actínica grau 1 antes e após 120 dias de uso de creme contendo fotoliase em lipossomas e filtro solar FPS 100 (A e B). Comparação dermatoscópica da lesão de queratose actínica grau 1: observa-se melhora das escamas e do eritema (C e D). Comparação microscopia confocal: observa-se redução das escamas e melhora da arquitetura epidérmica (E e F).

proteínas, sendo constituída por 400–600 aminoácidos. Tem uma estrutura essencialmente globular. A enzima está presente em seres procaríotas e certos eucaríotas, incluindo peixes e marsupiais, entretanto está ausente em seres humanos e mamíferos placentários. Essas enzimas são produzidas por tecnologia genética recombinante e/ou extração de bactérias e algas sendo então encapsuladas em lipossomas multilamelares. Os Photosomes® são lipossomos que contêm a fotoliase biologicamente ativa preparada a partir de culturas de *Anacystis nidulans* (alga unicelular). O componente lipossomal é constituído de lipídeos do ovo, fosfatidilcolina, ácido oléico e colesterol.^{5,17}

Os dois principais tipos de dano no DNA são a formação dos dímeros ciclobutano-pirimidina (CPDs) e fotoprodutos pirimidina-pirimidona (6-4PPs). Estes fotoprodutos interferem nos processos de replicação e transcrição celular com redução na síntese do RNA, lentificam a progressão do ciclo celular e podem resultar em apoptose. A formação dos dímeros tem fundamental importância no processo de carcinogênese: promovem mutações em genes supressores de tumores e contribuem para a imunossupressão cutânea (permitindo o crescimento desordenado das células transformadas).⁵⁻⁸

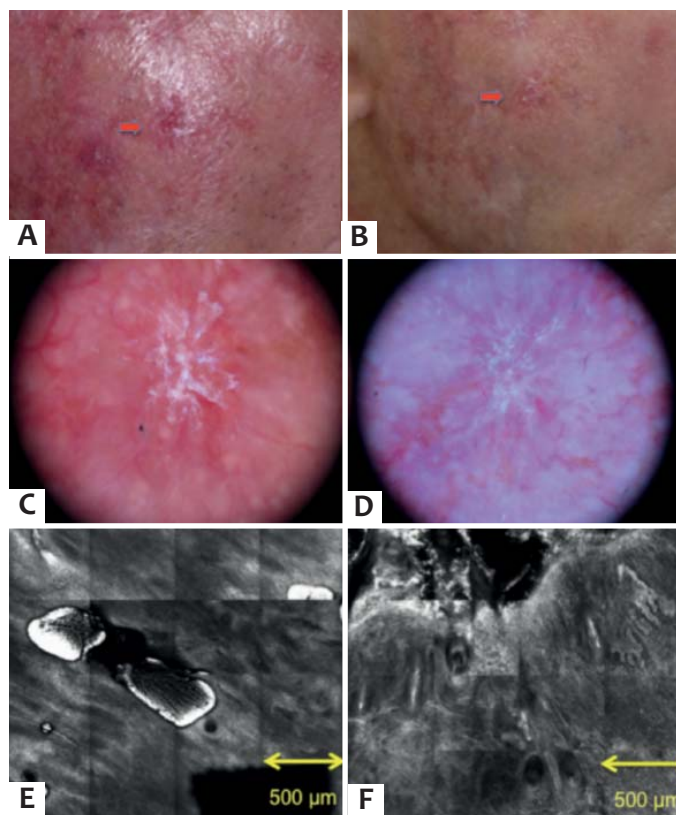


FIGURA 2: Imagens clínicas (seta vermelha) de queratose actínica grau 2 antes e após 120 dias de uso de creme contendo fotólise em lipossomas e filtro solar FPS 100 (A e B). Comparação dermatoscópica da lesão de queratose actínica grau 2: padrão estrelado (starburst) vermelho inalterado (C e D). Comparação microscopia confocal: permanência das escamase do desarranjo arquitetural epidérmico (E e F).

Como proteção para prevenir os eventos adversos da radiação UV na pele os seres humanos contam com um sistema de reparo (reparo e excisão de nucleotídeos – NER) que protege o genoma e remove as lesões do DNA. Em adição ao sistema de reparo (NER), alguns sistemas biológicos, exceto de mamíferos placentários, utilizam a fotólise para remover de maneira efetiva os dímeros de ciclobutano-pirimidina. A fotólise liga-se aos dímeros ciclobutano-pirimidina (CPDs) e a exposição do complexo fotólise-dímeros à radiação (300–500nm) converte as pirimidinas dimerizadas para sua estrutura original (forma monomérica). O processo conhecido como fotoreativação envolve, portanto, duas etapas críticas: a ligação da enzima com os dímeros (CPDs) que independe da luz, e uma segunda etapa quando o processo de catálise tem início com a utilização de um fóton de luz azul como substrato resultando no reparo dos CPDs.⁵ A aplicação tópica da fotólise mostrou grande eficiência com remoção de 40–45% dos dímeros ciclobutano-pirimidina presentes em pele humana irradiada com UVB, imediatamente após a fotoreativação. Além disso, restabeleceu a expressão de moléculas de adesão (ICAM 1) que tem papel fundamental na manutenção da resposta imune na pele após radiação UVB.

Outro benefício adicional é que ao reverter os CPDs, a fotólise previne a saturação dos sistemas de reparo natural e potencializa o mecanismo de reparo-excisão do nucleotídeo.⁶

A aplicação da fotólise exógena difere da fotoproteção convencional pela habilidade de reparar um dano já estabelecido ao DNA celular. Representa uma estratégia inovadora que promove fotoproteção convencional e reparo ao DNA em um mesmo produto. Nos pacientes do atual estudo, houve uma melhora importante das lesões de QAs grau 1 e do fotodano após 120 dias do uso do medicamento. O medicamento provou atuar diretamente no campo de cancerização, hoje motivo de muitos estudos por ser uma região que deve ser tratada para prevenção na formação de novas QAs e do câncer de pele não melanoma.

Hoje a QA é considerada um CEC *in situ* incipiente que se desenvolve num processo que envolve várias etapas, onde a radiação UV leva a formação de um campo cancerizável, formação de QAs e que culmina com o aparecimento do CEC.^{1,18–20} Frequentemente o CEC e a QA são lesões contíguas. Em estudo de mais de 1000 CECs avaliados em áreas expostas ao sol, cerca de 100% das lesões apresentavam alterações histológicas compatíveis com QAs na sua periferia.^{21,22} Desta forma, além de ser lesão precursora do câncer de pele não melanoma, a QA também é considerada marcador de risco para o desenvolvimento deste grupo de neoplasias. Devido a este fato, é cada vez mais importante o desenvolvimento de novas tecnologias e produtos que tratam também as lesões pré-neoplásicas, além da conscientização da população em relação ao uso do filtro solar. Este produto apresentou a vantagem de associar um filtro solar FPS 100 a um medicamento que pode inibir alguns fatores de carcinogênese.

As novas tecnologias não invasivas que têm auxiliado no diagnóstico destas lesões de pele são o exame de dermatoscopia e, recentemente, o exame de MC *in vivo*. Esses exames são importantes não apenas para detectar lesões clinicamente suspeitas de QAs ou CECs, mas também para detectar e definir as lesões subclínicas do campo de cancerização e acompanhar o tratamento proposto.

Em relação ao exame de dermatoscopia, existem poucos estudos sobre as características deste exame em lesões de QA. A característica mais descrita na lesão inicial da QA é o padrão em pseudo-rede pigmentar vermelha (“padrão vascular em morango”).²³ Conforme a lesão progride para carcinoma intra-epitelial desenvolve um padrão denominado “starburst vermelho”, além de apresentar escamas amarelo-opacas difusas. Conforme a lesão vai se transformando para CEC aumenta a neovascularização, desenvolvendo vasos agrupados pontilhados ou glomerulares e por fim lineares e irregulares, além disso as escamas vão se tornando mais espessas e é comum a presença de ulcerações.⁹ No estudo atual foi possível analisar estes padrões. Os pacientes com presença do padrão em pseudo-rede pigmentar vermelha e com presença de escamação lamelar apresentaram uma melhora no exame de dermatoscopia após 120 dias do uso do medicamento. Já os pacientes com queratoses actínicas grau 2, com padrão em “starburst vermelho” não apresentaram melhora tão significativa pelo exame de dermatoscopia após o uso do medicamento por apenas 120 dias.

A MC *in vivo* surgiu como potencial recurso para estudar alterações cutâneas epidérmicas. Isto porque permite a visualização *in vivo* de forma não invasiva das camadas superficiais da pele, a partir de imagens elaboradas pelos diferentes índices de reflexão da luz das estruturas cutâneas com resolução microscópica semelhante à histopatologia convencional.^{14,24,25} Desta forma, a MC também pode ser utilizada para diagnóstico da QA com sensibilidade e especificidade de 98%.¹³ Hoje ela pode ser considerada um método não invasivo para o diagnóstico e acompanhamento da QA e também do campo de cancerização.¹³

Os achados das lesões de QA à MC incluem hiperqueratose irregular com paraqueratose, desarranjo arquitetural, e aumento dos núcleos das células da epiderme com pleomorfismo. O padrão de desarranjo arquitetural não envolve toda a espessura da epiderme nos casos da QA. As imagens da QA também podem apresentar espessas bandas refráteis na derme correspondendo a elastose solar.^{14,15,26-28}

O maior fator limitante da MC é a pouca profundidade que o comprimento de onda do aparelho atinge na pele, impedindo a visualização precisa da junção dermoepidérmica nas lesões hiperqueratóticas. Ulrich e colaboradores,²⁶ após estuda-

rem 44 casos de QAs pela MC relataram sensibilidade estimada de 97,7% do exame. Sendo assim, a MC pode ser uma ferramenta diagnóstica útil no manejo e seguimento de pacientes com fototipos baixos e história de exposição solar intensa, permitindo o diagnóstico precoce da QA.²⁶ Foi descrito também o seu emprego no monitoramento de resposta terapêutica após terapia fotodinâmica, demonstrando normalização progressiva da arquitetura da epiderme nos casos tratados com sucesso, abrindo espaço para o seu uso no monitoramento e avaliação da resposta terapêutica de outras modalidades de tratamento da QA.²⁹ No atual estudo, o exame de MC mostrou-se um importante exame diagnóstico complementar no acompanhamento das lesões de QA e das regiões peri-lesionais do campo de cancerização.

CONCLUSÃO

A aplicação tópica de creme contendo fotoliase em lipossomas e FPS 100 representa estratégia inovadora, promovendo fotoproteção e reparo do DNA em um mesmo produto, demonstrando resultados de melhora da QA grau I e do campo de cancerização tanto do ponto de vista clínico como dermatoscópico e pela MC. ●

REFERÊNCIAS

- Ceillely RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 suppl 1):28-38.
- Berman B1, Bienstock L, Kuritzky L, Mayeaux EJ Jr, Tyring SK; Primary Care Education Consortium, et al. Actinic keratosis: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. *J Fam Pract*. 2006;55(suppl):1-8.
- Nora AB, Panarotto D, Lovatto L, Boniatti L, Manozzo M. Frequency of counseling for skin cancer prevention by the various specialties in Caxias do Sul. *An Bras Dermatol*. 2004;79(1):45-52.
- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1Pt2):4-7.
- Sancar A. Structure and function of photolyase and *in vivo* enzymology: 50th anniversary. *J Biol Chem*. 2008;283(47):32153-7.
- Stege H, Roza L, VinkAA, Grewe M, Ruzicka T, Grether-Beck S, et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(4):1790-5.
- Jans J, Shul W, Sert Y-G, Rijken Y, Rebel H, Eker PM, et al. Powerful skin cancer protection by a CPD photolyasetransgene. *Current Biology*. 2005;15(2):105-15.
- Stege H. Effect of xenogenic repair enzymes on photoimmunology and photocarcinogenesis. *J Photochem Photobiol B*. 2001;65(2-3):105-8.
- Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):589-97.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63(8):1727-30.
- Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2013;88(5):775-86.

12. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):150-9.
13. Ulrich M, Maltusch A, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerization. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl):13-7.
14. Ulrich M, Stockfleth E, Roewert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2007;157(Suppl):56-8.
15. Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, et al. Discrimination of Actinic Keratoses from Normal Skin with Reflectance Mode Confocal Microscopy. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):620-5.
16. Braga JCT, Scope A, Klaz I, Mecca P, González S, Rabinovitz H, et al. The significance of reflectance confocal microscopy in the assessment of solitary pink skin lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):230-41.
17. Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, Quehenberger F, Wolf P. Topical liposomal DNA repair enzymes in polymorphic light eruption. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10(7):1118-28.
18. Kaufmann, R. The Concept of Field cancerization. e-Supplement Abstracts of the 6th Congress of the European Association of Dermatologic Oncology. 2010 Jun.
19. Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis*. 2012;89(5):241-50.
20. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1pt 2):23-4.
21. Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 pt 1):443-8.
22. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*. 2011;2011:210813.
23. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhop R, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermatoscopy of facial non-pigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):951-6.
24. Rigel DS, Gold LFS. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1):S20-7
25. Gerger A, Koller S, Weger W, Richtig E, Kerl H, Samonigg H, et al. Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer*. 2006;107(1):193-200.
26. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 2008;34(5):610-9.
27. Wurm EMT, Curchin CES, Lambie D, Longo C, Pellacani G, Soyer HP. Confocal features of equivocal facial lesions on severely sun-damaged skin: Four case studies with dermatoscopic confocal and histopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):463-73.
28. Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145(7):766-72.
29. Giacomo THBD, Santiago AVDA, Braga JCT, Blumetti TCMP, Ferreira JASLB, Canosa JM, et al. Perspectivas no uso da microscopia confocal in vivo na prática do cirurgião dermatológico. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(4):338-44.

Cicatrizes hipertróficas e queloides: tratamento com cirurgia e infiltração de methotrexate – estudo-piloto

Hypertrophic scars and keloids: treatment with surgery and methotrexate injections: a pilot study

RESUMO

Introdução: Várias modalidades terapêuticas têm sido utilizadas para o tratamentos de queloides e cicatrizes hipertróficas.

Objetivo: Tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas com excisão e injeção intralesional de methotrexate.

Métodos: Neste estudo aberto de intervenção terapêutica 11 pacientes foram tratados. Exames laboratoriais e fotos foram realizados antes, durante e após tratamento. Após a excisão das lesões, a sutura foi infiltrada com methotrexate a partir do sétimo dia, semanalmente, durante seis meses. A dose semanal foi de 2,5mg/10cm de sutura, e a dose máxima de 5mg por indivíduo. A avaliação foi feita pelo médico e pelo paciente.

Resultados: Seis meses após o término do tratamento, não ocorreu recidiva da lesão em cinco casos, houve recidiva parcial em seis casos e nenhuma recidiva total. Não houve alteração dos exames laboratoriais.

Conclusões: A dose máxima semanal de 5mg de methotrexate durante seis meses utilizada neste estudo-piloto para tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas é segura e dificulta a recidiva. São necessários mais estudos para complementar este trabalho.

Palavras-chave: queloide; cicatriz hipertrófica; terapêutica; pele.

ABSTRACT

Introduction: Several therapeutic modalities have been used to treat keloids and hypertrophic scars.

Objective: Treatment of keloids and hypertrophic scars with excision and intralesional injection of methotrexate.

Methods: Therapeutic intervention open study with 11 patients. Laboratory tests and photographs were carried out before, during, and after the treatment. From the seventh day after the excision of the lesions, the suture was injected weekly with methotrexate for six months. The weekly dose was 2.5 mg / 10cm suture, with a maximum dose of 5mg per patient. The evaluation was carried out by the physician and the patient.

Results: Six months after the end of the treatment, there was no recurrence of the lesion in five cases, partial recurrence in six cases and an absence of cases with total recurrence. No alterations were observed in the laboratory tests.

Conclusions: The maximum weekly dose of 5mg methotrexate for six months used in this pilot study to treat keloids and hypertrophic scars is safe and hinders recurrence. Further studies are needed to complement the present paper.

Keywords: keloid; cicatrix, hypertrophic; therapeutics; skin.

Artigo Original

Autores:

Tatiana Gandolfi de Oliveira¹
 Rossana Cantanhede Farias de Vasconcelos²
 Lilian Mayumi Odo³
 Marina E.Y. Odo⁴

¹ Residente do terceiro ano de dermatologia da Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

² Professora-assistente de dermatologia da Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

³ Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médico dermatologista; ex-assistente do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e da Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Marina E.Y. Odo
 Av. Brigadeiro Luis Antônio, 4540
 01402-002 – São Paulo – SP
 E-mail: marinaodo@gmail.com

Data de recebimento: 16/03/2014

Data de aprovação: 13/06/2014

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Medicina de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
 Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

As primeiras descrições de tratamento de queloides mencionam técnicas usadas no Egito ainda em 1700 a.C. Em 1806, Alibert usou o termo *queloide* para descrever o crescimento lateral de tecido em pele lesionada. Essas lesões resultam de proliferação de tecido dérmico após injúria da pele,¹ que se estende além das bordas da lesão original, diferente da cicatriz hipertrófica, restrita aos limites do trauma.² Queloides apresentam tendência a recorrência e geralmente não regridem espontaneamente.²⁻⁴

O tecido proliferado é constituído pelo aumento do colágeno e dos glicosaminoglicanos.¹ A fisiopatologia é pouco compreendida e inclui alterações de fatores de crescimento, *turn over* de colágeno, tensão na área acometida, além de contribuições genéticas e imunológicas.³⁻⁵

A reparação tecidual ocorre em quatro fases. A primeira é a hemostática. Logo após o trauma ocorrem a vasoconstrição e a formação de tampão hemostático primário pelas plaquetas com ativação da cascata de coagulação. A segunda fase é a inflamatória, e, nela, do primeiro ao terceiro dia, ocorrem aumento da permeabilidade vascular, estimulação da formação de RNA e colágeno e alterações endoteliais. Eritrócitos, plaquetas e polimorfonucleares migram para a lesão promovendo fagocitose e degradação de colágeno. A terceira fase é a proliferativa, na qual ocorre a produção de colágeno. Nessa fase, que dura do terceiro ao 24º dia, qualquer deficiência dos elementos precursores da cicatrização altera a formação do tecido de granulação, e a proliferação neovascular e dos fibroblastos. Na quarta fase, que pode durar de meses a anos, o colágeno sofre remodelação e forma a cicatriz madura.⁶

A incidência da formação de queloides é em torno de 4-16% da população, atingindo todos os grupos, embora rara em recém-nascidos e idosos, e aumentada em indivíduos entre 10 e 20 anos, asiáticos e negros.⁷

Seu manejo pode ser difícil e frustrante.^{5,7,8} Várias modalidades terapêuticas têm sido indicadas, incluindo corticosteroides tópicos e intralesionais, crioterapia, cirurgia, procedimentos com laser, silicone, radioterapia e outras opções em regime experimental, como: interferon, 5-fluoracil, retinoides, verapamil, imiquimod, bleomicina, tamoxifeno, tacrolimus, toxina botulínica e uma terapia promissora com o uso de fator transformador de crescimento TGF- β 3 e interleucina recombinante humana 10 dirigidos contra o crescimento do colágeno.

Há tendência à individualização do tratamento dependendo de distribuição, tamanho, espessura, consistência das lesões e presença de inflamação.^{5,9} A combinação de terapias parece ser a melhor opção,⁹ e, segundo Leventhal e cols., em metanálise realizada com vários tratamentos, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles.¹⁰

Uma das principais regras do tratamento de queloides é a prevenção, que pode ser feita com o uso de terapias compressivas, diminuindo a tensão em cicatrizes, e evitando procedimentos desnecessários em pacientes predispostos a aberrações cicatriciais.^{1,3}

A cirurgia excisional como terapia única mostra taxa de

recorrência entre 45% e 100%, sendo em geral utilizada associada a outras modalidades, como radioterapia, interferon, corticosteroides e imiquimod.¹

Há poucos relatos na literatura sobre o uso do methotrexate como alternativa terapêutica para *queloide*. Em estudo de Muzaffar e cols. de 2004¹¹ foi utilizado o methotrexate por via sistêmica em baixas doses por tempo curto após cirurgia de *sindactilia*. Há também um relato de Onwukwe em 1980¹² do uso sistêmico do methotrexate associado a cirurgia.

A ação do methotrexate se dá através da inibição competitiva da enzima dihidrofolato redutase, a qual é reponsável pela conversão do ácido fólico em tetra-hidrofolato, sendo este cofator necessário à transferência de carbono de muitas reações metabólicas, incluindo a síntese de bases púricas e timidilato sintetase. A proliferação celular é afetada porque diminui a síntese de timidilato sintetase e, conseqüentemente, de precursores de nucleótidos que integram o DNA e RNA, afetando a reparação e replicação de ácidos nucleicos. Os tecidos com maior atividade metabólica e maior crescimento celular são os mais afetados, o que explica alguns efeitos farmacológicos, secundários e tóxicos.^{11,12}

Para calcular a dose semanal, utilizamos as bases do tratamento de *psoríase* em que a dose mínima de 2,5 a 5mg é usada para manutenção.¹³

OBJETIVO

Tratamento de *queloide* com excisão e infiltração intralesional de methotrexate.

MÉTODOS

Neste estudo aberto de intervenção terapêutica, foram selecionados 15 pacientes com *queloide* ou cicatrizes hipertróficas, sendo cinco do sexo masculino e dez do sexo feminino, atendidos no ambulatório da Clínica Dermatológica da Universidade de Santo Amaro (Unisa), São Paulo, Brasil. Quatro homens e seis mulheres apresentavam *queloide*, e um homem e quatro mulheres portavam cicatrizes hipertróficas. Onze pacientes completaram o estudo, sendo nove do sexo feminino e dois do sexo masculino. As regiões tratadas foram: ombro (Figura 1), regiões periauricular (Figura 2), cervical, pré-esternal, abdominal, infraumbilical, abdominal suprapúbica (Figura 3), dorsal lateral, lombar e do cavo poplíteo. O estudo foi conduzido segundo as normas preconizadas pelo Comitê de Ética da instituição.

Exames prévios foram realizados: hemograma, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações, ureia, creatinina, CEA, Papanicolaou em mulheres, PSA em homens e radiografia de tórax. Os exames foram realizados, antes do tratamento, aos três e aos seis meses.

A lesão foi completamente excisada em elipse, e os pontos foram subcutâneos acompanhados de sutura contínua na pele, tendo sido removidos após quatro semanas. A linha de sutura foi infiltrada intralesionalmente com methotrexate a partir do sétimo dia após a cirurgia, semanalmente, durante seis meses. A dose semanal foi de 2,5mg diluída em soro fisiológico, em sutu-

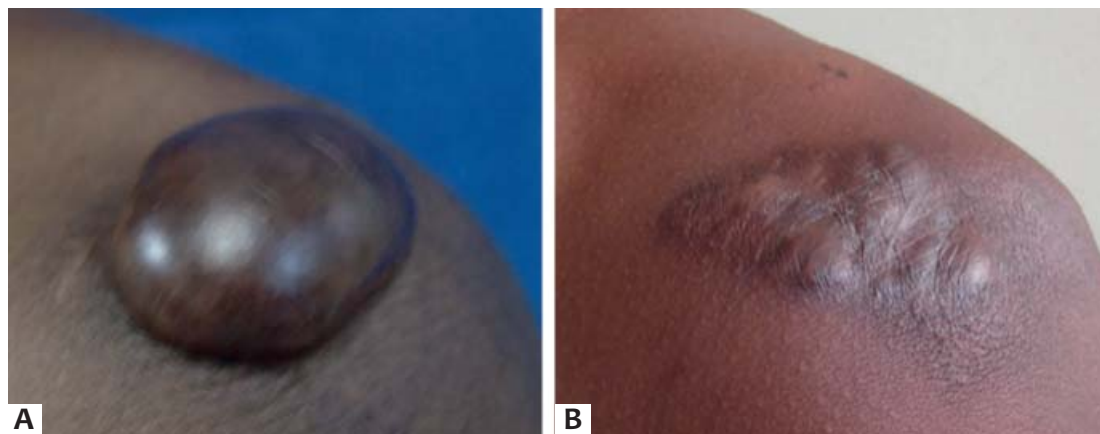


FIGURA 1: A. Pré-cirurgia em queloide de ombro; B. moderada recidiva seis meses após o término das aplicações de methotrexate

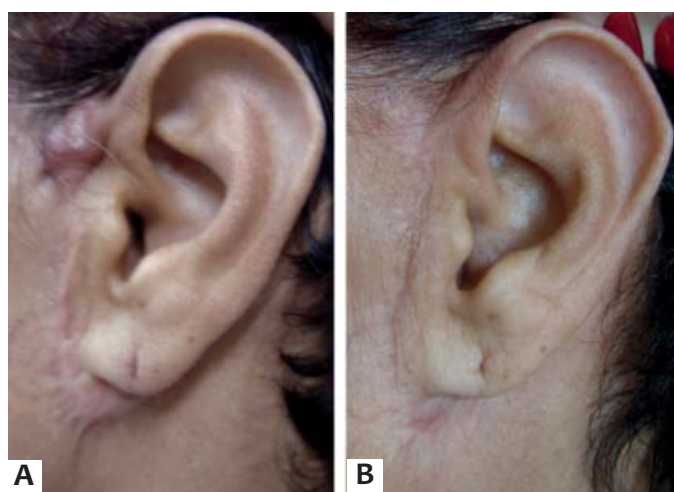


FIGURA 2: A. Pré-cirurgia em cicatriz hipertrófica de ritidoplastia; B. seis meses após o término das aplicações de methotrexate



FIGURA 3: A. Pré-cirurgia em cicatriz hipertrófica de cesárea; B. seis meses após o término das aplicações de methotrexate

ras de até 10cm. Não houve aplicação de doses superiores a 5mg/20cm. Antes da aplicação a pele foi infiltrada com lidocáina a 2% para diminuir a sensação de ardor causada pelo medicamento.

Em um dos casos escolhemos quatro lesões de queloides de tamanhos semelhantes em igual região para fazer exérese cirúrgica com sutura de três lesões, deixando a quarta para controle, sem cirurgia e sem infiltrações. Das três excisadas, aplicouse methotrexate em uma, corticoide de depósito (5mg triancinolona) em outra, sendo a terceira seguida sem infiltrações associadas.

A análise foi feita com fotos antes, durante e depois de seis e 12 meses (Figura 4). Alguns casos retornaram até 24 meses após o término do tratamento. A lesão foi analisada pelo médico e pelo paciente quanto à estética final.

RESULTADOS

Dos 15 casos selecionados houve desistência de quatro pacientes, sendo um do sexo feminino e três do sexo masculino. Entre os 11 casos tratados houve recidiva parcial em seis e ausên-

cia de recidiva em cinco, sendo dois de queloide e três de cicatriz hipertrófica. Nenhum apresentou recidiva total. As recidivas parciais foram classificadas em mínima e moderada. As mínimas ocorreram em dois casos, um de queloide e um de cicatriz hipertrófica, e as moderadas somaram quatro, sendo três casos de queloide e um de cicatriz hipertrófica (lesão de ombro, um dorsal lateral, dois pré-esternais).

Quanto à estética final, todos os casos apresentaram sutura alargada mesmo deixando os pontos externos durante quatro semanas. A hiperpigmentação inestética da região infiltrada ocorreu em todos os casos, clareando pouco ao longo de seis meses de controle.

Quanto ao caso que teve quatro lesões tratadas com três diferentes métodos e um controle, sendo: a) cirurgia mais infiltrações de methotrexate, b) cirurgia mais infiltrações de corticoide, c) apenas cirurgia e d) sem cirurgia e sem infiltrações, os resultados foram: a) estabilidade da evolução sem recidiva, mas com alargamento e hiperpigmentação da cicatriz após seis meses da última sessão de methotrexate; b) hipopigmentação e recidiva da cicatriz seis meses após a última sessão; (Figura 5) c) recidiva do que-

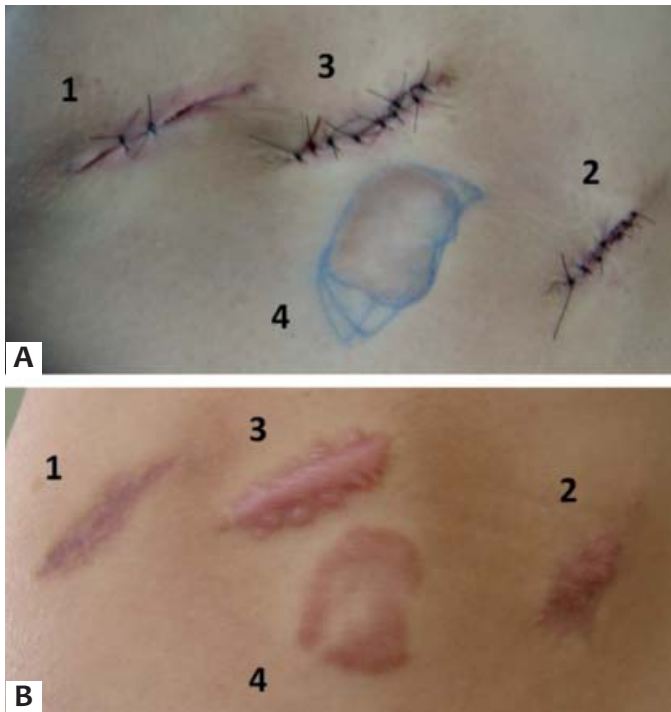


FIGURA 4: A e B. Pos-cirúrgico imediato: número 1 --> infiltração com methotrexate, número 2 --> infiltração com triamcinolona, número 3 --> cirurgia sem infiltração. O número 4 (controle) --> sem cirurgia e sem infiltração

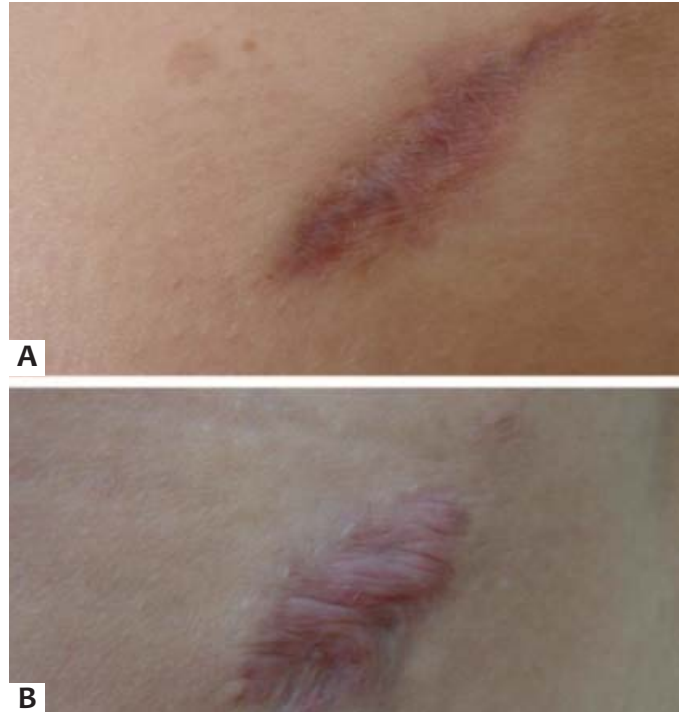


FIGURA 5: A. Comparativo seis meses após procedimento, não tendo a infiltração com methotrexate apresentado recidiva (figura acima); **B.** com a triamcinolona houve moderada recidiva, já dois meses depois de cessado o tratamento (figura acima).

loide logo após a cirurgia, evoluindo sem remissão até o sexto mês após procedimento; d) evolução inalterada.

Nenhum dos pacientes apresentou alteração nos exames laboratoriais.

DISCUSSÃO

O trabalho visa melhorar a estética de cicatrizes hipertróficas e quelóides. Silicones oclusivos, infiltrações de corticoides, criocirurgias, excisões cirúrgicas associadas a betaterapias, e aplicações de laser de CO₂, Nd:YAG e Dye laser são os tratamentos mais frequentes na clínica diária que previnem as cicatrizes aberrantes, com mais ou menos eficácia.¹

Este estudo utilizou infiltrações de methotrexate durante seis meses após a excisão cirúrgica das lesões e acompanhamento durante mais seis meses após o término das infiltrações.

Recente estudo de Smith¹⁴ relata que ainda há pouca informação disponível sobre a história natural e o prognóstico da formação de queloides. Em sua casuística, o número médio de anos para resolução do quelóide com o tratamento foi de ^{11,4}.

O longo período de aplicações em nosso estudo dificultou a adesão de pacientes principalmente do sexo masculino. A retirada de pontos quatro semanas após a cirurgia foi devida ao risco de deiscência, e mesmo assim houve alargamento da cicatriz. A dose utilizada é de 2,5mg (os frascos injetáveis de methotrexate têm 50mg/2ml) ou seja, 0,1ml é diluído em 0,9ml SF

Essa dose é suficiente para cicatrizes sem tensão e de até 10cm de comprimento. A injeção é muito dolorida, por isso fez-se infiltração prévia de lidocaína a 2% com vasoconstritor ao longo da cicatriz cirúrgica. Em lesões maiores ou em áreas de tensão, utilizaram-se 5mg como dose máxima por semana, não se observando alterações laboratoriais durante e após a aplicação de methotrexate, demonstrando segurança para essa dose. Notamos também que a localização do quelóide é importante. Na região pré-esternal e em zonas de distensão, como ombro e dorsal lateral, houve recidiva moderada; portanto, a dose de 2,5mg para 10cm de cicatriz pode ser insuficiente. Houve um caso da região esternal em que a recidiva parcial ocorreu antes do término das sessões. Devido ao número baixo de casos, não podemos afirmar se há diferença no resultado entre os dois sexos e entre os dois tipos de lesões abordadas. O estudo de meta-análise à procura do melhor tratamento para quelóide e cicatriz hipertrófica, conduzido por Leventhal¹⁰ em revisão de 70 trabalhos da literatura disponível até outubro de 2005, concluiu que 60% dos casos têm melhora com os tratamentos e que não há diferença estatisticamente significativa entre eles, bem como que a maioria dos tratamentos resulta em pequena probabilidade de melhora e que mesmo aquele que apresenta longo período de sintomas clínicos controlados estaria distante da cura.

No caso em que foi comparada a evolução dos queloides com corticoide e controles, notamos que o methotrexate apresen-

tou melhor estabilidade da cicatriz em relação ao corticoide de depósito após o término das aplicações. A cicatriz infiltrada com corticoide evoluiu com leve atrofia e hipocromia até a última sessão, mas a recidiva se iniciou dois meses após o fim do tratamento, completando-se aos seis meses. Esse caso foi acompanhado durante dois anos após o término do tratamento, mantendo-se inalterado o resultado obtido. Outros recursos utilizando tratamentos comparativos podem ser feitos, com número maior de casos.

CONCLUSÃO

Com a aplicação de 2,5mg de methotrexate para cada 10cm após excisão cirúrgica de queloides ou cicatrizes hipertróficas em 11 casos tratados, não houve recidiva em cinco casos; ocorreu recidiva parcial em seis, sendo mínima em dois e moderada em quatro casos. Não foi observada recidiva total. Os casos foram acompanhados durante seis meses após o término das aplicações. A dose máxima de 5mg mostrou segurança até o prazo de seis meses após o término do tratamento, não havendo alteração dos exames laboratoriais. Mais estudos são necessários para complementar este trabalho. ●

REFERÊNCIAS

1. Berman B, Flores F. The treatment of hypertrophic scars and keloids. *Eur J Dermatol.* 1998;8(8):591-5.
2. Gailloud-Matthieu MC, Raffoul W, Egloff DV. Hypertrophic scars and keloids: which therapeutic options today?. *Rev Med Suisse Romande.* 1999;119(9):721-8.
3. Uriost SS, Arndt KA, Dover JS. Keloids and hypertrophic scars: review and treatment strategies. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18(2):159-71.
4. Lee Y, Minn KW, Baek RM, Hong JJ. A new surgical treatment of keloid: keloid core excision. *Ann Plast Surg.* 2001;46(2): 135-40.
5. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(1): 286-300.
6. Gonçalves G, Parizotto NA. Fisiopatologia da reparação cutânea: atuação da fisioterapia. *Rev Bras Fisiot.* 1998; 3(1):5-13.
7. Brudnik U, Podolec-Rubi M, Wojas-Pelc A. Therapeutic problems connected with keloid treatment-new treatment possibilities. *Przegl Lek.* 2006;63(9): 803-6.
8. Hackert L, Aschoff R, Sebastian G. The treatment of keloids. *Hautarzt.* 2003;54(10):1003-15.
9. Mutalik S. Treatment of keloid and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(1):3-8.
10. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(6):362-8.
11. Muzaffar AR, Rafols F, Masson J, Ezaki M, Carter PR. Keloid formation after syndactyly reconstruction: associated conditions, prevalence, and preliminary report of a treatment method. *J Hand Surg Am.* 2004;29(2):201-8.
12. Onwukwe F. Treating Keloids by Surgery and Methotrexate. *Arch Dermatol.* 1980;116(2):158.
13. Marques AS. Metotrexate na psoríase. *Consenso Brasileiro de Psoríase.* Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009. p. 63-8.
14. Smith OJ, McGrouther DA. The natural history and spontaneous resolution of keloid scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(1):87-92.

Ácido chiquímico para esfoliação cutânea

Shikimic acid: a potential active principle for skin exfoliation

RESUMO

Introdução: Ácidos orgânicos são amplamente utilizados na área dermocosmética, pois apresentam efeitos relacionados à esfoliação e à renovação celular. Deles, pode-se citar o derivado do anis-estrelado, conhecido como ácido chiquímico.

Objetivos: Avaliar a atividade antioxidante do ácido chiquímico e a eficácia clínica de preparações dermocosméticas acrescidas de 3% desse ativo.

Métodos: A atividade antioxidante foi avaliada por um método *in vitro*. Sequencialmente, foram elaboradas preparações de gel, gel creme e solução a 3% do ácido, as quais foram submetidas a estudos preliminares de estabilidade e análise sensorial. O estudo clínico foi realizado por técnicas não invasivas de biofísica e imagem da pele.

Resultados: O ácido chiquímico apresentou potencial antioxidante. Todas as preparações foram consideradas estáveis, e a adição do ácido chiquímico melhorou o sensorial do gel e do gel creme. No estudo clínico, o gel e a solução mostraram alterações significativas no microrrelevo e nos parâmetros relacionados à esfoliação da pele. Entretanto, a formulação gel creme não proporcionou tal efeito, mostrando a importância do veículo para a eficácia de cosméticos.

Conclusões: O ácido chiquímico pode ser considerado potencial ativo para aplicação em formulações dermocosméticas para esfoliação e melhora do microrrelevo da pele.

Palavras-chave: abrasão química; antioxidantes; cosméticos; eficácia; ácido chiquímico.

ABSTRACT

Introduction: Organic acids are widely used in cosmeceutic-based skincare due to their exfoliation and cell renewal related effects. A star anise derivative known as shikimic acid is an example.

Objectives: To evaluate the antioxidant activity of shikimic acid and the clinical efficacy of dermocosmetic preparations containing 3% of this active principle.

Methods: The antioxidant activity was assessed through an *in vitro* method. Formulations of gel, gel cream, and a 3% solution of the acid were sequentially dispensed and preliminarily subjected to stability and sensory analysis. The clinical study was performed through non-invasive biophysical and skin imaging techniques.

Results: The shikimic acid showed antioxidant potential. All formulations were found to be stable and the addition of shikimic acid improved the sensory analysis of the gel and gel cream. In the clinical assessment, the gel and the solution showed significant alterations in microrelief and in the parameters linked to skin exfoliation. However, the gel cream formulation did not show such an effect, suggesting the importance of the vehicle for the effectiveness of the cosmeceutics.

Conclusions: Shikimic acid can be considered an active principle with good potential for application in dermocosmetic formulations aimed at exfoliation and improvement of the skin's microrelief.

Keywords: chemexfoliation; antioxidants; cosmetics; efficacy; shikimic acid.

Artigo Original

Autores:

Wanessa Almeida Ciancaglio Garbossa¹
Daiane Garcia Mercurio²
Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos³

¹ Farmacêutica bioquímica, mestranda em ciências no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Farmacêutica bioquímica, mestre em ciências e doutoranda em ciências, no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Professora doutora, professora e pesquisadora de cosmetologia na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Correspondência para:

Profa. Dra. Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos
Avenida do Café, s/n – Monte Alegre
14040-903 – Ribeirão Preto – SP
E-mail: pmcampos@usp.br

Data de recebimento: 13/08/2014

Data de aprovação: 21/09/2014

Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (UCFRP/USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

A área dermocosmética tem-se atido ao uso de compostos de origem vegetal, e como resultado visualiza-se relevante aceitação por parte dos consumidores, que levam em consideração as fragrâncias agradáveis, as propriedades benéficas, e a compreensão de que essas formulações à base de produtos vegetais são mais seguras do que as correspondentes contendo derivados sintéticos.^{1,2}

Dentre esses compostos naturais destacam-se os ácidos orgânicos, que são comumente encontrados em diversos tipos de frutos e amplamente utilizados há muitas décadas. Seus efeitos sobre a pele estão relacionados, principalmente, com a esfoliação e a renovação celular, sendo, então, indicados para tratamento de fotoenvelhecimento, acne e hiperpigmentação cutânea.^{3,4}

Como agentes esfoliantes químicos, os ácidos orgânicos são empregados, ao longo do tempo, para tratamento de diversas doenças de pele, como também para fins estéticos. A profundidade da ação do ácido nas camadas da pele pode resultar, entre outros efeitos, em renovação celular, clareamento da pele, síntese de colágeno e espessamento da epiderme. A escolha do ácido depende dos resultados desejados, ou seja, depende da profundidade da ação.^{5,6}

O processo de esfoliação química pelo uso de um ácido orgânico pode ser resultante da redução da coesão entre as células do estrato córneo, promovendo a descamação e, por fim, um estrato córneo mais flexível e compacto.⁷ Adicionalmente a esses benefícios, as ações desodorante, antimicrobiana e antioxidante também estão inseridas entre as propriedades de um ácido orgânico obtido a partir do anis-estrelado (*Illicium verum*), o ácido chiquímico. Esse ativo é um componente multifuncional capaz de proteger a pele, mantendo-a adequada a suas funções. Estudos recentes referem que o ácido chiquímico consegue inibir a atividade da enzima lipase, bloqueando a produção de ácidos graxos e agindo, assim, como agente controlador de odor. Além disso, tem ação inibitória sobre o crescimento microbiano de um dos agentes causadores da dermatite seborreica do couro cabeludo.^{8,9}

No desenvolvimento de formulações cosméticas acrescidas de ácidos orgânicos deve-se levar em consideração, entre outros fatores, a concentração do ácido, o pH da formulação, a quantidade de ácido livre presente, o tipo de ácido, o veículo, a duração da exposição e o tipo de pele do consumidor.⁴ Interferências nessas condições podem culminar com a ineficácia do produto final.

Sequencialmente ao desenvolvimento, a avaliação da estabilidade preliminar é de fundamental importância para prever o comportamento do ativo, bem como da formulação, frente às condições reais de uso e armazenamento. Para tal, verificam-se as características organolépticas, o comportamento do pH e a separação de fases.

Além disso, os métodos *in vitro* para a avaliação da atividade antioxidante vêm sendo bastante utilizados, uma vez que fornecem informações valiosas do potencial da substância a ser empregada em produto cosmético. Entre eles, o método da quimioluminescência dependente de HRP-luminol-H₂O₂ tem

sido um dos mais utilizados na atualidade por ser rápido, confiável e eficaz na determinação da capacidade de alguns antioxidantes em neutralizar radicais livres.¹⁰

Considerando os efeitos antioxidantes de polifenóis, a caracterização da atividade antioxidante do ácido chiquímico é muito relevante, uma vez que possui estrutura química capaz de neutralizar radicais livres e se estabilizar, evitando a reação descontrolada com biomoléculas da pele.

Antes de verificar sua eficácia clínica, o produto cosmético finalizado deve ser submetido à avaliação de suas características sensoriais, as quais podem influenciar de modo decisivo na escolha do produto pelo consumidor, além de fazer com que o usuário altere a forma de aplicação, a frequência de uso e a quantidade de produto aplicado, dependendo da maior ou menor aceitação de suas características sensoriais, o que influencia sua eficácia.¹¹

Considerando que a avaliação sensorial é apenas de caráter qualitativo, assim como as observações clínicas, é também imprescindível a avaliação quantitativa da eficácia da formulação nas reais condições de uso, ou seja, na pele humana, por técnicas biofísicas e de análise de imagem, que têm sido as de escolha em estudos de segurança e eficácia e recomendados por agências regulatórias, tais como Anvisa, FDA e Colipa.

As técnicas biofísicas e de análise de imagem da pele consistem no estudo das características de algumas variáveis, que incluem, entre outras, a determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo, a perda transepidermica de água, o microrrelevo da pele.¹²

Para a medida do conteúdo aquoso do estrato córneo, o método da capacitância, com o uso do equipamento Corneometer[®] tem sido bastante empregado para tal finalidade.¹²

O Tewameter[®] mede essa perda de água transepidermica por gradiente de pressão da água adjacente à superfície da pele. Assim, quanto menor for o valor obtido, melhor será a função barreira da pele.¹²

Para a averiguação da superfície da pele pode-se utilizar o equipamento Visioscan[®] VC 98 (Courage & Kazaka Electronic GmbH, Köln, Alemanha), que permite avaliação qualitativa e quantitativa da superfície da pele nas condições fisiológicas, por meio da técnica de profilometria óptica.¹³

Por fim, em função das propriedades acima descritas do ácido chiquímico, esse composto foi introduzido como ingrediente ativo para aplicação em formulações cosméticas sendo, portanto, de grande importância na realização de estudos para a comprovação dos benefícios propostos.

Objetivos

O presente trabalho teve por objetivo a avaliação da atividade antioxidante *in vitro* do ácido chiquímico, derivado do anis-estrelado, bem como o desenvolvimento e a eficácia clínica de preparações dermocosméticas contendo esse componente de origem natural.

MÉTODOS

Pesquisa e desenvolvimento das preparações cosméticas

Para elaboração das formulações foram considerados o pH de estabilidade, a concentração de uso, as características sensoriais e a interação entre as matérias-primas empregadas.

Foram desenvolvidos três veículos: um gel creme, um gel e uma solução aquosa, aos quais foi adicionado o ácido chiquímico (Tabela 1).

As preparações gel, gel creme e solução desenvolvidas foram submetidas, 24 horas depois do preparo, a estudos de estabilidade preliminar por centrifugação, determinação de pH e a avaliações semanais das características organolépticas durante 30 dias, sendo mantidas no ambiente e submetidas ao estresse térmico de 37°C e 45°C, em estufas termostatizadas, com controle de umidade e fotoperíodo, modelo 111FC (Eletrolab).

Estudos de estabilidade preliminar

Para o teste de centrifugação, três gramas de cada amostra foram centrifugadas em tubos Falcon plásticos por três ciclos de 30 minutos, a 3000rpm, em centrífuga Excelsa Baby II, modelo 206-R, potência 0,0440, Fanem. A medida de pH foi feita em um peagômetro DM 20, Digimed, utilizando para isso soluções aquosas das formulações, com concentração de 10%.¹⁴

Na avaliação organoléptica foram consideradas as seguintes alterações: cor, separação de fases, homogeneidade.

Avaliação sensorial

Essa avaliação foi efetuada como uma das etapas do desenvolvimento das formulações gel e gel creme em estudo; 12 voluntários do sexo feminino aplicaram uma quantidade padronizada (50ml) das formulações em regiões distintas na porção inferior média dos antebraços.

Este estudo foi realizado pela comparação das formulações dos veículos com as respectivas formulações acrescidas do ativo objeto de estudo.

Por fim, as voluntárias receberam uma ficha de avaliação sensorial, na qual atribuíram notas de acordo com os parâmetros de qualidade fornecidos,¹⁵ como apresentado no quadro 1.

A avaliação sensorial foi realizada em duas etapas, as quais tiveram seus resultados apresentados em gráfico tipo *box plot*.

Esse gráfico utilizado possui uma caixa central que representa 50% dos valores centrais das notas atribuídas pelas volun-

tárias; uma reta horizontal no interior da caixa corresponde à mediana das notas, e as notas máxima e mínima são representadas pelas retas que partem da extremidade superior e inferior da caixa central, respectivamente.

Avaliação da atividade antioxidante

Para avaliar o potencial antioxidante do composto em estudo foi escolhido o método de quimioluminescência dependente de luminol, cujo princípio se baseia na detecção de fótons emitidos pelo luminol quando esse é oxidado pelo peróxido de hidrogênio em presença de um catalisador, a enzima HRP (*horseadish* peroxidase). Assim, forma-se um intermediário reativo (radical livre), e quando esse produto excitado retorna ao estado fundamental emite fótons, os quais são captados pelo equipamento.¹⁶

Portanto, quanto maior o sinal captado pelo equipamento, maior a produção de radicais livres. Quando há adição de uma substância antioxidante, ocorre neutralização de parte dos radicais livres, o que leva a menor emissão de fótons e, consequentemente, um sinal menor é detectado pelo equipamento.¹⁰

Foram feitas várias diluições do ativo em tampão fosfato 0,1M (pH 7,4). Sequencialmente, alíquotas de 10 µl dessas soluções e de uma solução-controle contendo apenas o tampão, foram acrescidas de 400µl de tampão fosfato 0,1M (pH 7,4), 100µl H₂O₂ e 10µl de solução de luminol (5mg/ml). A reação foi, então, iniciada pela adição de 500µl de solução (0,2UI/ml) de HRP e a quimioluminescência foi quantificada utilizando-se o luminômetro Autolumat LB953 EG&G Berthold.^{10,17,18}

As medidas foram feitas em triplicata para cada amostra, e os resultados foram expressos em área sob a curva (AUC), representando, assim, o total de radicais livres produzidos em 10 minutos a 30°C. Dessa forma, pôde-se calcular a porcentagem de inibição para cada concentração do composto de acordo com a equação Taxa de Inibição (%) = 100 - (100 x AUCamostra / AUCcontrole), sendo AUCamostra a área sob a curva da amostra e AUCcontrole a área sob a curva do controle.¹⁹

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA CASUÍSTICA

Essa etapa foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Faculdade de

TABELA 1: COMPOSIÇÃO DAS PREPARAÇÕES COSMÉTICAS

Matérias-primas (%p/p)	F1	F2	F3
Polímero de amido modificado	3	7	-
Cera autoemulsificante não iônica de álcool cetosteárilico e álcool cetosteárilico 20 EO	3	-	-
Metildibromoglutaronitrila	0,2	0,2	0,2
Propilenoglicol	2,5	2,5	-
Glicerina	2,5	2,5	-
Aminonitropropanol 95% (10%)	1	-	-
Água qsp	100	100	100
Ácido chiquímico	3	3	3

QUADRO 1: FICHA DE AVALIAÇÃO SENSORIAL

Matérias-primas (%p/p)	F1	F2	F3
Polímero de amido modificado	3	7	-
Cera autoemulsificante não iônica de álcool cetosteárfico e álcool cetosteárfico 20 EO	3	-	-
Metildibromoglutaronitrila	0,2	0,2	0,2
Propilenoglicol	2,5	2,5	-
Glicerina	2,5	2,5	-
Aminonitropropanol 95% (10%)	1	-	-
Água qsp	100	100	100
Ácido chiquímico	3	3	3

Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP – Protocolo nº 143 – CEP/FCFRP.

Os voluntários foram, então, esclarecidos e orientados sobre os objetivos e métodos da pesquisa e, concordando em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado segundo a declaração de Helsinque e também aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Foram selecionadas 10 voluntárias com peles de fototipo II e III, e idades entre 20 e 35 anos. Para essa seleção foram considerados os seguintes critérios de exclusão: gravidez ou aleitamento; história anterior de reações adversas com o uso de produtos cosméticos; uso de medicamentos passíveis de produzir resposta cutânea anormal; doenças dermatológicas localizadas ou generalizadas e excesso de pêlos nas regiões de estudo.

Análise da eficácia clínica por técnicas de biofísica e análise de imagem da pele

Antes da realização das medidas as voluntárias foram aclimatadas por 10 minutos em ambiente com temperatura (20°C a 22°C) e umidade relativa do ar (45% a 55%) controladas.

As preparações cosméticas foram submetidas ao estudo clínico para comparação dos veículos empregados sobre a eficácia do ácido chiquímico.

As soluções, juntamente com as demais formulações consideradas estáveis frente aos estudos de estabilidade preliminar, foram submetidas ao estudo clínico para determinação de sua eficácia.

O estudo clínico foi realizado em duas etapas: primeiro avaliou-se a preparação F1 e, posteriormente, as preparações F2 e F3. Foram selecionadas 10 voluntárias, que, no primeiro momento tiveram a região inferior média dos antebraços dividida em dois quadrados, tendo cada um 25cm². Essas regiões foram randomizadas, considerando uma região-controle. No segundo momento, a região inferior média dos antebraços foi dividida em três quadrados, tendo cada um 25cm². Essas regiões foram randomizadas, considerando uma região-controle.

Aclimatadas, as voluntárias foram submetidas às medidas basais para avaliação do microrrelevo da pele, do conteúdo aquoso do estrato córneo e da perda transepidermica de água.

A aplicação do gel creme (F1) e do gel (F2) foi feita com

o auxílio de uma pipeta automática para amostras viscosas e a aplicação da solução (F3), com pipeta automática para amostras fluidas. Volumes iguais, de 50ml (2ml/cm²), de cada formulação foram aplicados nas regiões demarcadas.

Duas horas após a aplicação das preparações cosméticas, as voluntárias retornaram e, após aclimação, procedeu-se à segunda série de medidas para avaliação, assim, dos efeitos imediatos.

Determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo

Para a determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo foram realizadas medidas utilizando o equipamento Corneometer[®] CM 825 (Courage & Kazaka Electronic GmbH, Köln, Alemanha), que, através da medida da capacitância elétrica, mede o nível de hidratação do estrato córneo.

Os resultados foram dados em unidades arbitrárias (UA), e o equipamento determina que 1UA corresponde ao intervalo de 0,2 a 0,9mg de água por grama de estrato córneo.^{12,20}

Determinação da perda transepidermica de água

Para avaliação da função barreira da pele, foi utilizado o equipamento Tewameter[®] TM 210 (Courage & Kazaka Electronic GmbH, Köln, Alemanha), cuja função é medir a evaporação de água da superfície da pele, com base na difusão de Fick.^{20,21}

Determinação do microrrelevo da pele

Para a avaliação da superfície da pele foi utilizado o equipamento Visioscan[®] VC 98, que permite avaliação qualitativa e quantitativa da superfície da pele nas condições fisiológicas, por meio da técnica de profilometria óptica.

O programa fornece histograma que apresenta distribuição de diferentes níveis de cinza, quantificando os pontos escuros, que correspondem à rugosidade, e os pontos claros, correspondentes aos platôs do microrrelevo da pele.

Com esse método são avaliados parâmetros relacionados à superfície da pele (Quadro 2).¹³

Os dados experimentais obtidos na avaliação da eficácia clínica foram submetidos à análise estatística, na qual foram realizados testes preliminares de normalidade da distribuição e de homogeneidade das variâncias envolvidas no experimento.

QUADRO 2: PARÂMETROS RELACIONADOS À SUPERFÍCIE DA PELE FORNECIDOS PELO EQUIPAMENTO VISIOSCAN® VC 98

Parâmetros	Definições
SeR	Aspereza
SeW	Rugas
SeSM	Suavidade
SeSC	Descamação
RT	Rugosidade

Análise estatística

Os testes estatísticos acima referidos foram realizados por meio dos *softwares* estatísticos GMC, elaborado por Maia Campos (1999),²² e Minitab®.¹⁶

RESULTADOS

Desenvolvimento das formulações

Estudos de estabilidade preliminar

As preparações cosméticas permaneceram estáveis durante os 30 dias de estudo.

Avaliação sensorial

Os resultados da avaliação sensorial da formulação F1 em comparação a seu veículo estão no gráfico 1, e os resultados da avaliação da formulação do tipo gel, F2, e de seu respectivo veículo estão no gráfico 2.

Avaliação da atividade antioxidante

O gráfico 3 apresenta os resultados da avaliação da atividade antioxidante pelo percentual de inibição dos radicais livres formados em função da concentração do ácido chiquímico.

Avaliação da eficácia clínica

Neste estudo clínico foram realizadas medidas do conteúdo aquoso do estrato córneo (Gráfico 4), da perda transepidérmica de água (Gráfico 5), e do microrrelevo da pele (Gráfico 6) no início do experimento (valores basais) e duas horas depois de aplicação única das formulações estudadas nos antebraços das voluntárias. Os valores obtidos foram submetidos à análise estatística.

Estudo estatístico dos resultados obtidos

Os resultados experimentais da avaliação dos efeitos imediatos da preparação F1 após aplicação única nos antebraços consistiram em 40 valores numéricos, correspondentes aos fatores de variação, tempo e formulações estudadas. Esses valores são resultantes do cruzamento de duas áreas de aplicação da formulação objeto de estudo (F1) e o controle, em dois tempos diferentes (antes e duas horas depois da aplicação das formulações) x 10 repetições, dando o produto fatorial $2 \times 2 \times 10 = 40$.

Os resultados experimentais da avaliação dos efeitos imediatos das preparações F2 e F3 após aplicação única nos antebraços consistiram em 60 valores numéricos, correspondentes aos fatores de variação, tempo e formulações estudadas. Esses valores são resultantes do cruzamento de três áreas de aplicação das pre-

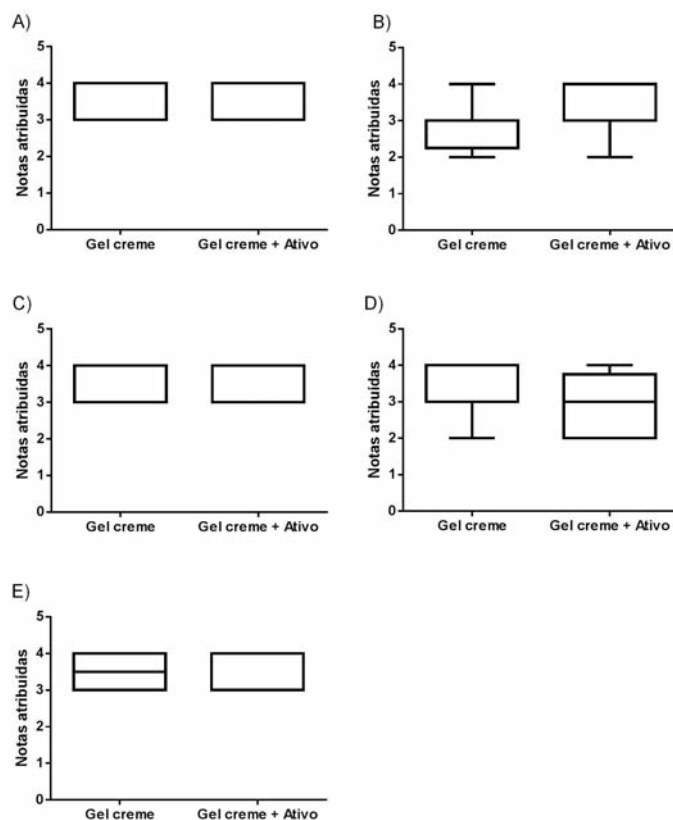


GRÁFICO 1: Avaliação sensorial das formulações gel creme (F1) acrescidas ou não (veículo) de ácido chiquímico (ativo), quanto aos parâmetros:

A) sensação ao toque; B) espalhabilidade; C) hidratação; D) suavidade; E) sensação da pele após 5 minutos

parações objeto de estudo (F2 e F3) e o controle, em dois tempos diferentes (antes e duas horas depois da aplicação das formulações) x 10 repetições, dando o produto fatorial $3 \times 2 \times 10 = 60$.

Os testes preliminares foram realizados com a finalidade de verificar a normalidade e homogeneidade da distribuição amostral e assim decidir quais testes deveriam ser empregados (paramétricos ou não paramétricos).

Os resultados desses testes preliminares indicaram que as amostras testadas se apresentaram homogêneas, e a distribuição de frequências se aproximava da distribuição de frequências da curval normal matemática.

Assim, o teste paramétrico que melhor se adaptou ao modelo experimental foi a análise de variância, seguida pelo teste de Tukey para comparação de médias.

DISCUSSÃO

Através dos estudos de estabilidade preliminar, as preparações cosméticas foram avaliadas e constatou-se que, durante o armazenamento de 30 dias, permaneceram estáveis. Com relação à análise visual, pôde-se verificar a ausência de separação de fases e de alterações de cor e homogeneidade.

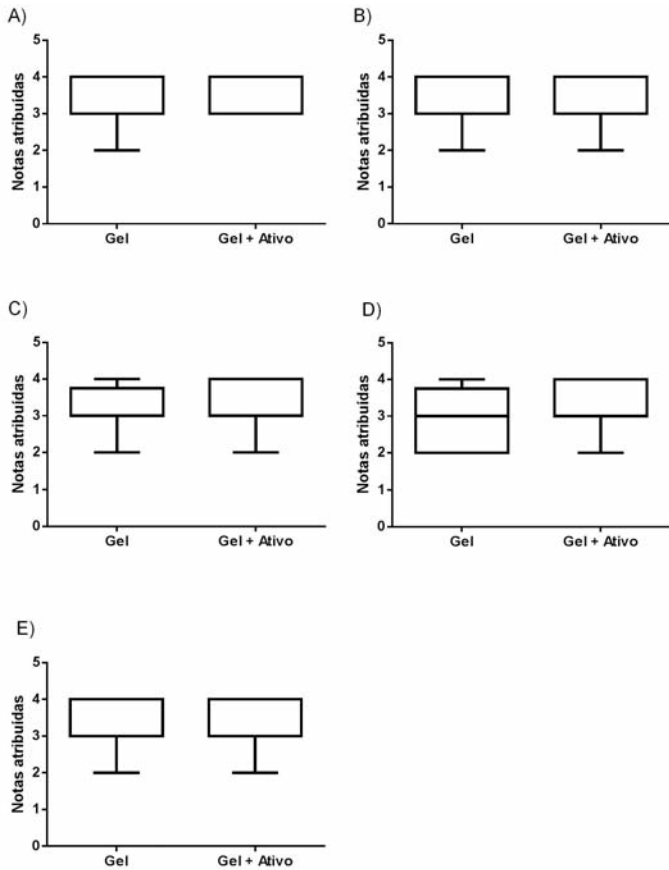


GRÁFICO 2: Avaliação sensorial das formulações gel (F2) acrescidas ou não (veículo) de ácido chiquímico (ativo), quanto aos parâmetros: **A)** sensação ao toque; **B)** espalhabilidade; **C)** hidratação; **D)** suavidade; **E)** sensação da pele após 5 minutos

Todas as formulações se mantiveram na faixa de pH inicial e, quando submetidas ao estresse físico da centrifugação, permaneceram homogêneas, ou seja, sem separação de fases.

Dessa forma, as formulações F1 e F2 foram submetidas à avaliação sensorial. Inicialmente, a formulação gel creme F1 foi avaliada em comparação a seu veículo. Como resultado, ambas as formulações apresentaram características sensoriais adequadas, sendo que a formulação acrescida do ativo foi considerada melhor nos parâmetros sensação ao toque, com notas variando de 3 a 4; espalhabilidade, com notas variando de 2 a 4; e sensação da pele cinco minutos depois da aplicação da formulação, com notas variando de 3 a 4.

As duas formulações foram consideradas iguais frente à avaliação da hidratação, com notas concentradas entre 3 e 4. No parâmetro suavidade, o veículo obteve notas mais homogêneas, concentradas entre 3 e 4, com mediana 3.

A segunda etapa se deu com a avaliação da formulação do tipo gel, F2, e de seu respectivo veículo. Como resultado, as formulações foram consideradas iguais, frente aos parâmetros espalhabilidade e sensação da pele cinco minutos depois da aplicação, com notas variando de 2 a 4, com mediana 3.

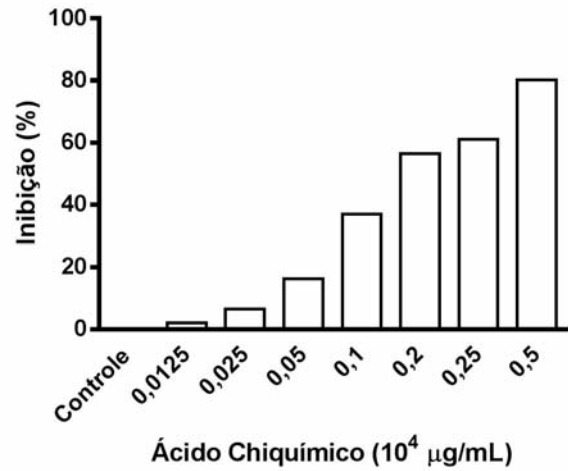


GRÁFICO 3: Inibição dos radicais livres pelo ácido chiquímico, por meio do ensaio de quimioluminescência dependente de HRP-luminol-H₂O₂

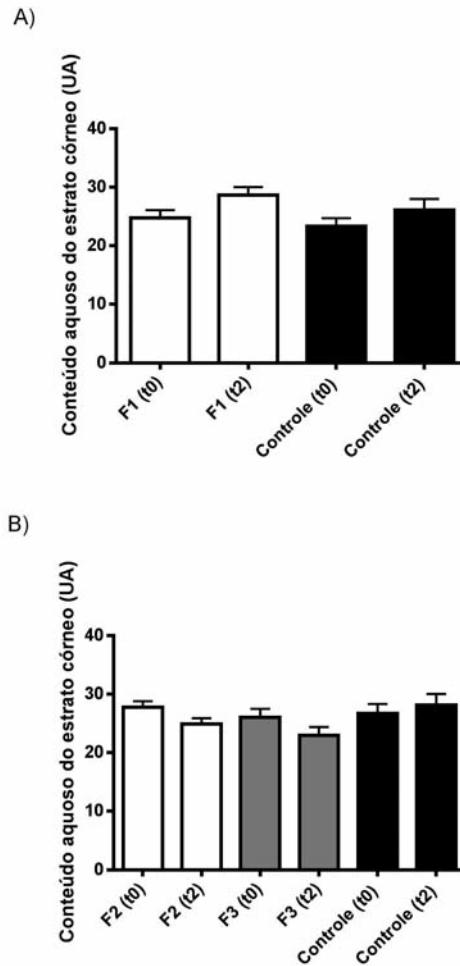


GRÁFICO 4: A e B. Conteúdo aquoso do estrato córneo com a aplicação das preparações F1 (gel creme), F2 (gel) e F3 (solução), no tempo inicial (t₀) e após 2 horas (t₂)

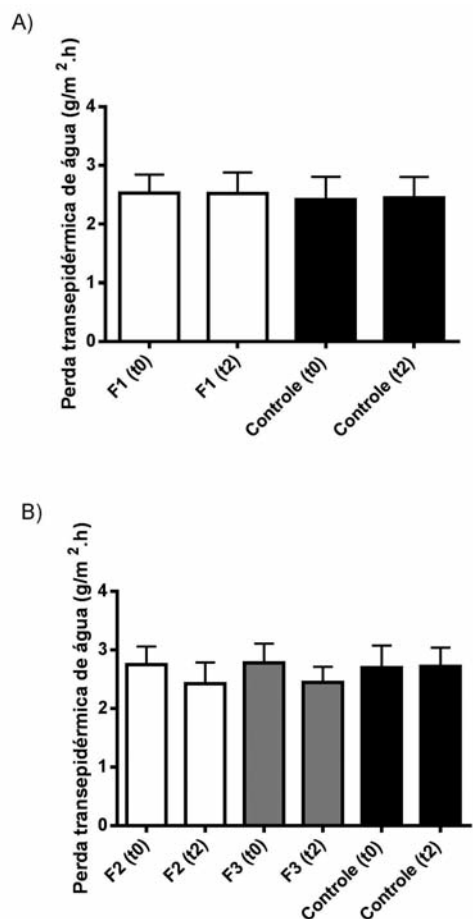


GRÁFICO 5: A e B. Perda transepidermica de água com a aplicação das preparações F1 (gel creme), F2 (gel) e F3 (solução), no tempo inicial (t₀) e após 2 horas (t₂)

A adição do ativo fez a formulação F2 ser considerada melhor do que seu veículo, frente aos demais parâmetros: sensação ao toque, hidratação e suavidade, com notas concentradas entre 3 e 4.

Analisando os resultados em conjunto, pode-se dizer que a formulação do tipo gel creme acrescida de ativo (F1) foi considerada a melhor frente aos parâmetros sensoriais escolhidos neste estudo.

Terminados os estudos de avaliação sensorial, o ativo foi submetido aos estudos de avaliação da atividade antioxidante. Com os resultados deste estudo pôde-se construir o gráfico de porcentagem de inibição dos radicais livres formados em função da concentração do ácido chiquímico.

O controle foi preparado na ausência de ativo; dessa forma representa 100% de produção de radicais livres. Pôde-se observar que aumento da concentração do ativo implicou redução da produção de fótons, ou seja, aumento da neutralização dos radicais livres produzidos.

Essa inibição dos radicais formados acontece em virtude da estrutura química do ácido chiquímico, que apresenta anel polifenólico, (**Figura 1**) e, de acordo com estudos realizados, os

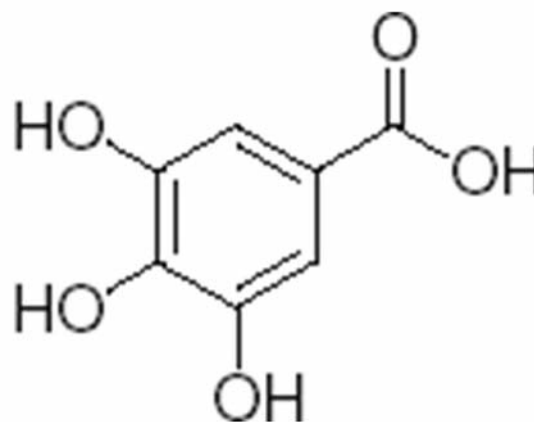


Figura 1: Ácido chiquímico

principais componentes responsáveis pela atividade antioxidante são os polifenóis.^{18,22} Esse ácido, portanto, consegue estabilizar os radicais livres pela doação de elétrons e, assim, se estabiliza por rearranjo interno. O radical livre estabilizado torna-se menos reativo frente às biomoléculas. A reação desses radicais livres com as biomoléculas da pele (estresse oxidativo) contribui para o envelhecimento.

O ensaio *in vitro* escolhido, quimioluminescência dependente de HRP-luminol-H₂O₂, vem sendo amplamente utilizado por ser método bastante sensível, prático e reprodutível, permitindo a análise de várias amostras em curto período de tempo.²³

Por fim, as preparações cosméticas foram submetidas à avaliação da eficácia clínica. Pela análise dos gráficos deste estudo, pôde-se verificar que as preparações cosméticas gel creme (F1), gel (F2) e solução (F3), acrescidas do composto em estudo, não resultaram em diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) para o conteúdo aquoso do estrato córneo (Gráfico 4) e perda transepidermica de água (Gráfico 5), quando comparadas com os valores basais e com o controle. Esse resultado obtido é muito importante em produtos esfoliantes, pois pode demonstrar que seu mecanismo de ação esfoliante não apresenta efeito negativo sobre a hidratação e função barreira da pele, ou seja, não interfere na barreira cutânea, como alguns agentes de *peeling*.^{7,24}

A não desestruturação da barreira cutânea é característica importante, por exemplo, para aplicação terapêutica em alterações cutâneas, como a dermatite atópica, nas quais a estrutura da barreira cutânea está cronicamente afetada.^{7,24-26}

Em relação ao microrrelevo da pele, a formulação F1 não proporcionou variações estatisticamente significativas ($p > 0,05$). Por outro lado, as preparações F2 e F3 proporcionaram aumento do parâmetro SE_R, duas horas depois da aplicação da formulação, de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$). No entanto, para a formulação F2 o referido efeito foi mais pronunciado. Também ocorreu aumento de SE_{SC} duas horas depois da aplicação dessas duas formulações, de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$). O aumento dos valores do parâmetro

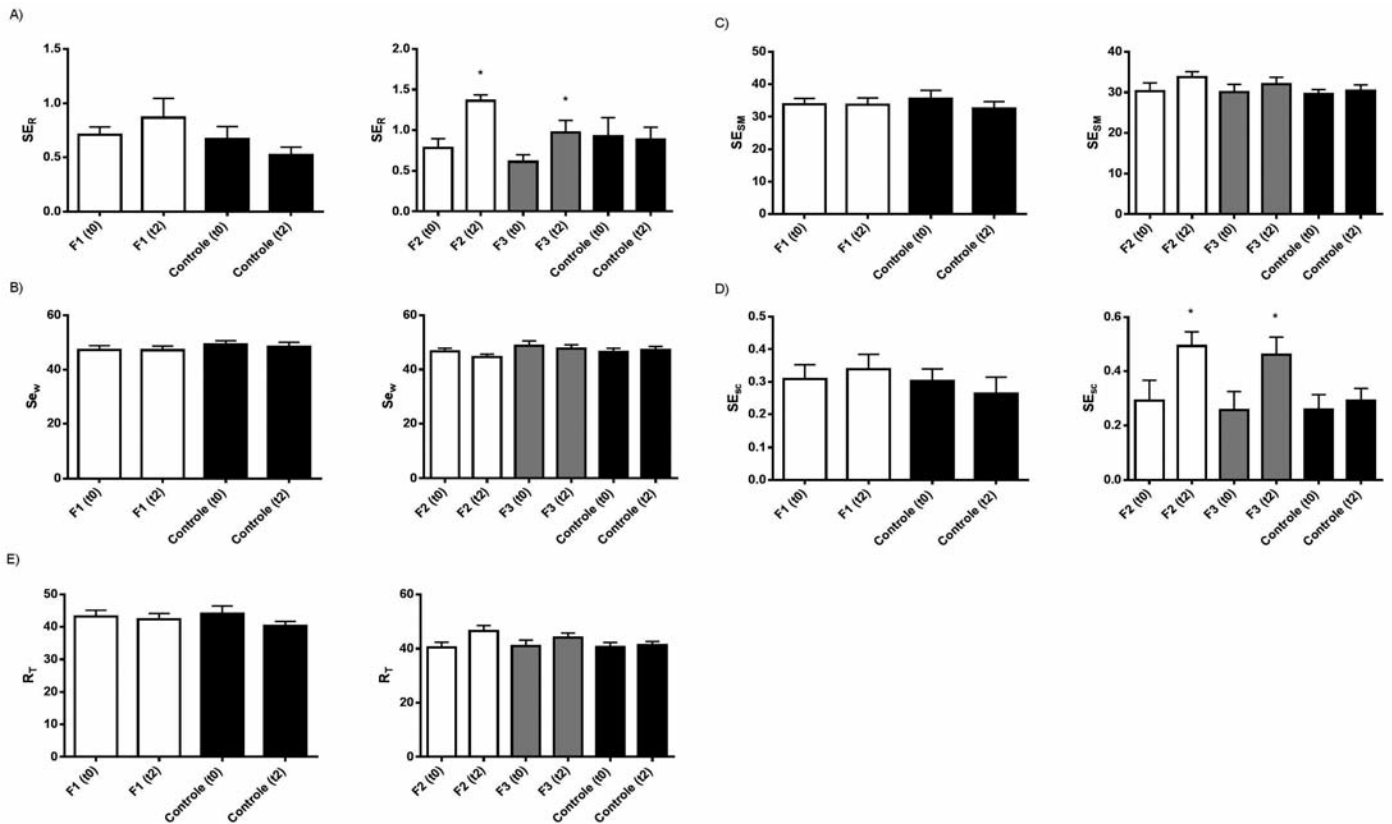


GRÁFICO 6: Microrrelevo da pele com a aplicação das preparações F1 (gel creme), F2 (gel) e F3 (solução), nos tempos inicial (t0) e após 2 horas (t2) Parâmetros: aspereza (A), textura (B), maciez (C), descamação (D) e rugosidade (E)* $p < 0,05$ em comparação aos valores basais.

relacionado à rugosidade (SE_r) e à descamação da pele (SE_{SC}) é resultado condizente com as propriedades do ácido chiquímico, uma vez que pode estar relacionado com o início do processo de esfoliação. Em longo prazo, o tratamento contínuo com o ácido chiquímico poderia resultar no processo de renovação celular, o que o torna interessante para aplicação em preparações dermocosméticas com propriedade antienvhecimento.

De acordo com os resultados obtidos, o veículo é de fundamental importância no desenvolvimento de um produto dermocosmético,²⁷ uma vez que a escolha inadequada dos componentes da formulação pode estar relacionada com a ausência de resultados significativos da eficácia esperada do produto final e não do ingrediente ativo utilizado. O veículo deve permitir a incorporação do ativo sem que ocorra a desestabilização da fórmula e, simultaneamente, deve ser capaz de liberá-lo quando aplicado sobre a pele para que exerça seu potencial efeito. Sendo assim, para o composto em estudo, os melhores veículos empregados nesta pesquisa foram o gel e a solução, os quais, provavelmente, permitiram a liberação do ativo e potencializaram os efeitos na melhora do microrrelevo da pele.

CONCLUSÃO

Nas condições experimentais deste estudo, pôde-se concluir que:

– as formulações estudadas, gel e gel creme, bem como a solução, foram compatíveis com o ativo ácido chiquímico, ou seja, mostraram-se estáveis frente aos estudos preliminares de estabilidade;

– a adição de ácido chiquímico ao gel creme e ao gel resultou em melhoria dos parâmetros sensoriais;

– o ácido chiquímico é um composto com atividade antioxidante e, portanto, sugerido para o uso em preparações cosméticas com propriedade protetora e antienvhecimento da pele;

– os efeitos imediatos, duas horas depois da aplicação das preparações objeto de estudo, foram relacionados com a alteração dos parâmetros do microrrelevo da pele relativos à rugosidade e descamação da pele, que, em conjunto, sugerem o início do processo de esfoliação;

– o gel e a solução foram as melhores preparações cosméticas das empregadas neste estudo para a obtenção dos efeitos esfoliantes atribuídos ao ácido chiquímico;

– com relação à avaliação sensorial e à eficácia clínica por métodos objetivos, a formulação gel foi a que apresentou resultados mais satisfatórios nos parâmetros estudados;

– de acordo com os resultados do estudo clínico de eficácia, o ácido chiquímico pode ser considerado potencial ativo para utilização em cosméticos para esfoliação e melhora do microrrelevo da pele. ●

REFERÊNCIAS

1. Eisenburg DM, Kessler RC, Foster C, Norlock FE, Calkings DR, Delbanco TL. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs and pattern use. *N Engl J Med*. 1993;328(4):246-52.
2. Bedi MK, Shenefelt PD. Herbal therapy in dermatology. *Arch Dermatol*. 2002;138(2):232-42.
3. Scheinberg, R. Alpha-hydroxy acids for skin rejuvenation. *West J Med*. 1994;160(4):366-7.
4. Ramos-e-Silva M, Hexsel DM, Rutowitsch M, Zechmeister M. Hydroxy Acids and Retinoids in Cosmetics. *Clin Dermatol*. 2001;19(4):460-6.
5. Jackson A. Chemical peels. *Facial Plast Surg*. 2014;30(1):26-34.
6. Bagatin E, Bontempo EMBG, Aguiar Junior NR, Wagemaker TAL, Maia Campos PMBGM. Skin penetration of tretinoin in three concentrations as an agent for superficial chemical peeling. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):AB73-AB73.
7. Kim TH, Choi EH, Kang YC, Lee SH, Ahn, SK. The effects of topical alpha-hydroxyacids on the normal skin barrier of hairless mice. *Br J Dermatol*. 2001; 144(2):267-73.
8. Guglielmini, G. Shikimic Acid: an innovative ingredient for multiple cosmetic uses. Proceedings of the 26th IFSCC Congress; 2010; Buenos Aires.
9. Rawat G, Tripathi P, Saxena RK. Expanding horizons of shikimic acid. Recent progresses in production and its endless frontiers in application and market trends. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013;97(10):4277-87.
10. Cheng Z, Yan G, Li Y, Chang W. Determination of antioxidant activity of phenolic antioxidants in a Fenton-type reaction system by chemiluminescence assay. *Anal Bioanal Chem*. 2003;375(3):376-80.
11. Distante F, Pagani V, Green B, Bonfigli A, Fluhr JW. Objective evaluation of placebo effect in cosmetic treatment [CD-ROOM]. Proceedings of the Cosmetic Conference; 2005; Florence.
12. Gianeti MD, Mercurio DG, Maia Campos PMBG. The use of Green Tea extract in cosmetic formulations: not only an antioxidant active ingredient. *Dermatol Ther*. 2013;26(3):267-71.
13. Levy JL, Trelles M, Sservant JJ, Agopian L. Non-ablative skin remodeling: an 8-month clinical and 3D in vivo profilometric study with an 810 nm diode laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2004;6(1):11-5.
14. Maia Campos, PMBG; Badra, MVL. Physical stability study of dermatological bases containing phosphoric esters. *Aerosol Cosmet*. 1992;14(79):08-11.
15. Anconi GL, Dal'Belo SE, Silva MM, Camargo Jr FB, Maia Campos PMBG. Evaluation of Sensorial Effects of Gels Containing L-Fucose and L-Rhamnose and its Stability When Associated or Not With Dimethylaminoethanol (DMAE), Wheat Protein or Kinetin in Liposomes [CD-ROM]. Proceedings of the 1st SINOSPPq; 2004; Ribeirão Preto.
16. Santos RMS, Santos MF. [Chemiluminescence and Bioluminescence]. *Química Nova*. 1993;16(3): 200-9.
17. Lucisano-Valim YM, Kabeya LM, Kanashiro A, Russo-Carbolante EM, Polizello AC, Azzolini, AE, et al. A simple method to study the activity of natural compounds on the chemiluminescence of neutrophils upon stimulation by immune complexes. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2002;47(1):53-8.
18. Maia Campos PM, Gianeti M, Kanashiro A, Lucisano-Valim YM, Gaspar LR. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of an association of bioflavonoids with liposoluble vitamins. *Photochem Photobiol*. 2006;82(3):683-5.
19. Georgetti SR, Casagrande R, Di Mambro VM, Azzolini A, Fonseca MJV. Evaluation of the Antioxidant Activity of Different Flavonoids by the Chemiluminescence Method. *AAPS Pharm Sci*. 2003;5(2):1-5.
20. Camargo Júnior FB, Gaspar LR, Maia Campos PM. Skin moisturizing effect of panthenol-based formulations. *J Cosmet Sci*. 2011;62(4):361-9.
21. Rogiers V, EEMCO Group. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(2):117-28.
22. Maia Campos GGMC. Software versão 6.1 Desenvolvido no Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - USP, 1999.
23. Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, Kefalas P. Tea and herbal infusions: their antioxidant activity and phenolic profile. *Food Chem*. 2005;89:27-36.
24. Roginsky V, Lissi E. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food. *Food Chem*. 2005;92(2):235-54.
25. Fartasch M, Teal J, Menon GK. Mode of action of glycolic acid on human stratum corneum: ultrastructural and functional evaluation of the epidermal barrier. *Arch Dermatol Res*. 1997; 289(7):404-9.
26. Mu Z, Zhao Y, Liu, X, Chang C, Zhang J. Molecular Biology of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(2):193-218
27. Campos PMBGM, Mercúrio DG. Cosmetic Forms. *Cosmet Toiletries*. 2014;26:1-5.

Reidratação injetável da pele: uma opção com resultados clínicos?

Could injectable rehydration of the skin be an option with clinical results?

RESUMO

Introdução: Em dermatologia, vários medicamentos são injetados intralesionalmente com o objetivo de tratar doenças localmente. A microinjeção de ácido hialurônico não-reticulado na derme tem como objetivo restabelecer a hidratação da pele.

Objetivo: Determinar se houve melhora da hidratação da pele devida à injeção de ácido hialurônico não-reticulado puro nas rugas periorbitárias e na pele vizinha.

Métodos: Dez pacientes (entre 40 a 63 anos de idade) com rugas periorbitárias classificadas com graus entre 1 a 4 de uma escala de severidade de rugas (*Wrinkle Severity Rating Scale*) foram tratadas no ano de 2007 com microinjeções de ácido hialurônico não-reticulado nos dias 1, 15 e 30 do estudo. O médico pesquisador, o observador não-médico e os pacientes avaliaram a pele tratada no 45º dia do estudo de acordo com uma escala descritiva de resultados clínicos (ausentes, pobres, bons e muito bons). Durante 5 anos realizou-se follow-up para identificar possíveis complicações.

Resultados: Segundo a escala descritiva, os dados clínicos analisados indicaram os seguintes resultados: pacientes (pobres = 2, bons = 6, muito bons = 2); observadores não-médicos (pobres = 3, bons = 4, muito bons = 3); pesquisador médico (pobres = 3, bons = 6, muito bons = 1). Houve ocorrência de equimoses e sangramento imediatamente após as aplicações.

Conclusão: A injeção de ácido hialurônico pode ser uma opção terapêutica para a hidratação da pele seca e danificada.

Palavras-chave: ácido Hialurônico; envelhecimento; processos fisiológicos de pele; mesoterapia

ABSTRACT

Introduction: In dermatology, several medications are injected intralesionally to treat diseases locally and the microinjection of non-cross linked hyaluronic acid in the dermis is used for restoring skin hydration.

Objective: To determine whether there was improvement in skin hydration due to injection of pure non cross-linked hyaluronic acid in patients' periorbital wrinkles and surrounding skin.

Methods: Ten patients (between 40-63 years of age) with periorbital wrinkles rated between 1 and 4 according to the Wrinkle Severity Rating Scale were treated in the year of 2007 with microinjections of non cross-linked hyaluronic acid on the 1st, 15th and 30th days of the study. The medical researcher, the non-medical observer, and the patients assessed the skin at the treatment site on the 45th day of the study according to a descriptive scale of clinical outcomes (absent, poor, good, and very good). A followup evaluation was carried out during five years aimed at identifying potential complications.

Results: According to the descriptive scale, the analysis of the clinical outcomes data presented the following results, expressed in number of patients: patients' opinion (poor = 2, good = 6, very good = 2); non-medical observer's opinion (poor = 3, good = 4, very good = 3); medical researcher's opinion (poor = 3, good = 6, very good = 1). Echymoses and bleeding occurred immediately after the injections.

Conclusion: Injection of hyaluronic acid can be a therapeutic option for re-hydrating dry and damaged skin.

Keywords: hyaluronic acid; aging; skin physiological processes; mesotherapy

Artigo Original

Autores:

Bhertha Miyuki Tamura¹

¹ Doutora em dermatologia pela faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Bhertha Miyuki Tamura
Rua Ituxi, 58/ apto 603 - Mirandópolis
04055-020 - São Paulo - SP
E-mail: bhertha.tamura@uol.com.br

Data de recebimento: 31/08/2014

Data de aprovação: 01/09/2014

Trabalho realizado em clínica privada - São Paulo (SP), Brasil

Suporte Financeiro: A empresa Anteis (Planles-Ouates, Suíça) forneceu material para os estudos.

Conflito de interesses: nenhum

INTRODUÇÃO

Há dúvidas sobre a validade da mesoterapia devido à associação de múltiplas drogas, à escassez de estudos sobre tais drogas, ao impacto da interação de misturas de substâncias nos resultados clínicos, assim como a questões de segurança. Especificamente em relação ao rejuvenescimento da pele, há também a resposta local ao trauma causado pelas múltiplas perfurações que caracterizam a técnica de Nappage, fato este que poderia explicar qualquer melhoria no envelhecimento da pele. Em certos países ainda se aceita a mesoterapia baseada na introdução de quantidades microscópicas de extratos naturais, agentes homeopáticos, produtos farmacêuticos e vitaminas não controladas na pele e/ou tecido subcutâneo como uma modalidade de tratamento séria e confiável para tratar uma variedade de condições.¹

Na dermatologia, vários medicamentos são injetados intralésionalmente para tratar doenças localmente – como por exemplo os corticóides em cicatrizes, quelóides ou outras condições cutâneas.² A microinjeção de ácido hialurônico não-reticulado na derme, teoricamente se destina a reparar rápida e precisamente a falta de hidratação devida ao envelhecimento, diretamente na área que necessita de tratamento, com base nos princípios da mesoterapia.

A introdução do ácido hialurônico (AH) não-reticulado (14 mg/ml Mesolis®, Anteis, Suíça) para a reidratação da pele através de micro-injeções diretamente na pele danificada apresenta-se como uma idéia interessante. Como se destina a tratar localmente o problema, as técnicas desenvolvidas para o tratamento de mesoterapia foram adaptadas e aplicadas na proposta do presente estudo.

OBJETIVO

Foram selecionados pacientes com a proposta específica de reidratação das rugas periorbitárias e da pele ao redor, com a injeção de um AH não-reticulado puro. O objetivo dos autores consistiu em determinar se houve melhora clínica da pele após o tratamento.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo de um grupo de 10 pacientes. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por cada uma das participantes e a técnica e indicação do tratamento foram aprovadas pelo comitê de pesquisas clínicas da instituição. Todas as pacientes eram do sexo feminino, com idades entre 40 e 63 anos e apresentavam rugas periorbitárias, “pés-de-galinha”, classificadas de acordo *Wrinkle Severity Rating Scale – WSRS* (Escala de Classificação de Gravidade de Rugas) com graus 1 a 4. Os “pés-de-galinha” foram tratados em 2007 com microinjeções de 14mg/ml de AH não-reticulado nos dias 1, 15 e 30 do estudo (Tabela 1).

As injeções foram administradas superficialmente (derme superficial/média) com uma agulha 30G ao longo de todo o comprimento das rugas, através de micro gotas com volume suficiente para preenchê-las, e puncturas o mais próximo possível umas das outras. As aplicações foram realizadas com movimentos lentos e precisos, com o bisel da agulha voltado para baixo. O volume das pápulas variou de 1 a 2 mm. O entorno da região periocular também foi injetado através de pápulas em disposição ordenada com espaços de 3 a 4mm. Foi utilizada a técnica mesoterápica de Nappage, que consiste em várias micro-injeções realizadas com movimentos ascendentes muito rápidos da agulha e onde a seringa se desloca progressivamente atingin-

TABELA 1: Distribuição dos pacientes do estudo por idade, WSRS, volume de injeção, avaliação dos resultados feitos pelo paciente, pelo observador não-médico e pelo médico pesquisador. Seguimento realizado de 2007 a 2012.

Paciente	Idade	WSRS	Volume mL (dia 1)	Volume mL (dia 15)	Volume mL (dia 30)	Volume total	Auto-avaliação dos pacientes	Avaliação do observador não-médico	Avaliação do médico pesquisador	Seguimento
1	44	2	0.5	0.5	0.45	1.45	Pobre	Pobre	Pobre	2007-2008
2	45	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Bom	Pobre	Pobre	Perda de seguimento
3	63	4	0.8	0.8	0.8	2.4	Bom	Bom	Bom	Realizou tratamento diferente para os “pés-de-galinha” após 2007
4	40	1	0.5	0.45	0.45	1.4	Pobre	Pobre	Pobre	2007-2011
5	63	4	0.8	0.8	0.8	2.4	Bom	Bom	Bom	2007-2012
6	60	4	0.7	0.7	0.6	2	Bom	Bom	Bom	2007-2012
7	63	4	0.8	0.8	0.8	2.4	Muito bom	Muito bom	Muito bom	2007-2011
8	48	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Muito bom	Muito bom	Bom	2007-2012
9	50	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Bom	Bom	Bom	2007-2012
10	49	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Bom	Muito bom	Bom	2007-2011
média	52,5	3,1	0.65	0.645	0.59	1.525				

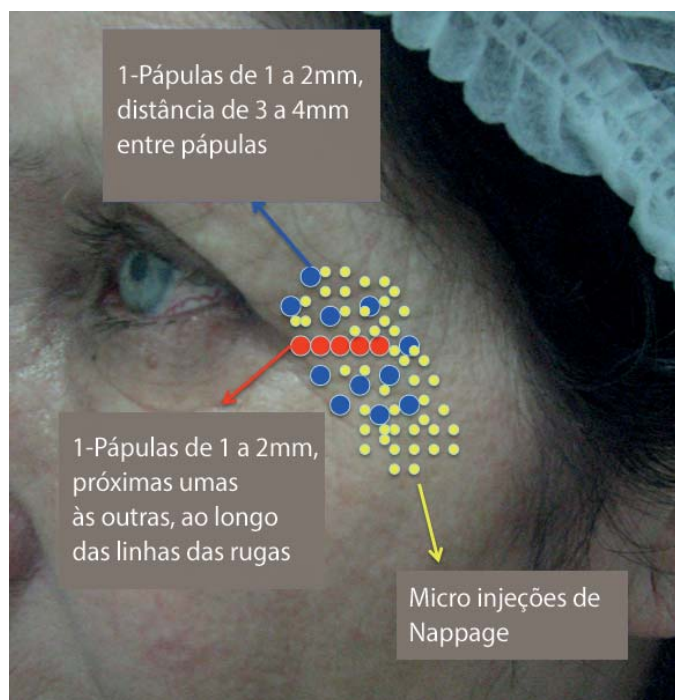


FIGURA 1: Pré e pós-tratamento do Paciente 4 (Tabela 1). O resultado clínico foi considerada pobre pelo médico.

do a zona tratada com injeções muito superficiais na epiderme e na derme superficial. (Figura 1)

A quantidade de AH injetado em cada paciente por sessão foi verificada, assim como o volume total. O resultado do tratamento pré e pós-aplicação foi analisado através de imagens digitais registradas pelo sistema Canfield por um médico pesquisador, um avaliador não-médico e pelos pacientes no 45º dia do estudo, de acordo com a seguinte escala: ausência de melhora (sem alteração), pobre (melhora em torno de 25%), bom (melhora de cerca de 50%) e muito bom (melhora de cerca de 75% ou mais). Também houve seguimento dos pacientes, através de entrevistas anuais, com o intuito de verificar a ocorrência de quaisquer complicações ou efeitos colaterais, até 2012.

RESULTADOS

A avaliação dos pacientes (média etária de 53 anos) resultou numa pontuação média de 3,1 de acordo com a *WSRS*. O volume médio para o primeiro tratamento foi de 0,650ml; para o segundo, de 0,645ml; para o terceiro de 0,590ml. O volume total foi de 1,525ml. Na escala de auto-avaliação dos pacientes, os resultados clínicos indicaram a seguinte percepção: pobre = 2, bom = 6, muito bom = 2. Na avaliação do avaliador não-médico, a percepção foi a seguinte: pobre = 3, bom = 4, muito bom = 3. Na opinião do médico pesquisador, os resultados foram: pobre = 3 (Figura 1), bom = 6 (Figura 2) e muito bom = 1 (Figuras 3 e 4). (Tabela 1)

Ocorreram complicações imediatas, como equimoses (3 pacientes) e sangramento (4 pacientes), (Figura 5) e as injeções foram ligeiramente dolorosas em 3 pacientes. Os pacientes desenvolveram eritema e edema leves logo após as injeções, porém com duração de apenas alguns minutos a 2 horas. As pápulas resultantes



FIGURA 2: Pré e pós-tratamento do Paciente 9 (Tabela 1). O resultado clínico foi considerado bom pelo médico.



FIGURA 3: Avaliação pré e pós-tratamento com contração dinâmica dos "pés-de-galinha" do Paciente 7 (Tabela 1).



FIGURA 4: Pré e pós-tratamento do Paciente 7 (mesmo paciente da Imagem 3) sem contração dos "pés-de-galinha". O resultado clínico foi considerado muito bom pelo médico.



FIGURA 5: Equimose, edema, eritema e sangramento imediatamente após as injeções.

das injeções permaneceram visíveis durante 24 a 48 horas, desaparecendo mais rapidamente com a aplicação de massagem.

Quatro pacientes questionaram efeito do produto em relação ao preenchimento obtido, tendo sido esclarecido que o tratamento foi realizado apenas com o objetivo de hidratar a pele e que o procedimento não visava proporcionar os efeitos de um preenchedor cutâneo. Foi necessário que os pacientes compreendessem a razão pela qual a substância não havia preenchido as rugas, ainda que o AH tivesse as tivesse suavizado. Não houve complicações ou efeitos colaterais na avaliação de longo prazo.

DISCUSSÃO

O envelhecimento visível compreende mudanças na aparência da pele ao longo do tempo como resultado da degradação dos seus componentes, variações de textura e discromias. Sabemos também, em síntese, que há um envelhecimento intrínseco fisiológico, que depende da genética e do avanço do tempo, assim como um processo de envelhecimento extrínseco causado pela exposição ao sol, estilo de vida não saudável, força da gravidade, poluentes ambientais e inflamação crônica. Além da análise da complexidade do envelhecimento, o presente estudo discute um dos efeitos que ocorre durante tal processo: o ressecamento e a desidratação da pele.³⁻⁶

Quando o ressecamento e a desidratação são discutidos, entendemos que a redução dos fatores hidratantes naturais levam a um aumento da perda de água transepidérmica e ao retardamento da descamação, fazendo com que a camada córnea assumam uma aparência compacta, intensamente escamosa e áspera e que a produção de glicosaminoglicanos (GAG) é desacelerada. Devido aos fatores extrínsecos também ocorre superprodução de hialuronidase,

reduzindo os níveis de AH e sua interação com o colágeno e a elastina. Como consequência, há redução das ligações com a água, o que contribui para as mudanças observadas na pele envelhecida, incluindo enrugamento, alteração na elasticidade, redução do turgor e capacidade diminuída para dar suporte à microvasculatura. Todo este quadro pode piorar devido à utilização de produtos tópicos agressivos, limpeza e produtos não adequados para hidratação.³⁻⁶

O AH é um dissacarídeo glicosaminoglicano composto por unidades repetidamente alternadas de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina. Com pH fisiológico, existe principalmente como um sal de sódio e faz parte da matriz extracelular encontrada em muitos tecidos humanos, incluindo a pele, o fluido vítreo do olho, e a estrutura existente dentro do fluido sinovial e das articulações. A maior quantidade de AH reside no tecido cutâneo (7 a 8g por adulto humano médio), correspondendo a aproximadamente 50% do total do AH existente no organismo (~ 2 a 4 mg/ml na epiderme e ~ 0,5 mg/ml na derme). Sendo um polímero polianiónico de pH fisiológico, o AH se liga à água extensivamente.⁶⁻⁸ Sendo também um dos principais GAGs, o HA pode ligar-se a volumes de água correspondentes a 1.000 vezes o seu peso, podendo auxiliar a pele a reter e manter água, sendo por isso considerado como um eliminador natural de radicais livres. É encontrado em todos os tecidos conjuntivos e é produzido na pele, principalmente por fibroblastos e queratinócitos. O AH está localizado não apenas na derme, mas também nos espaços intercelulares da epiderme, especialmente na camada espinhosa média, porém não é encontrado no estrato córneo ou no estrato granuloso.^{3,9-11}

A pele envelhecida caracteriza-se pela diminuição dos níveis de AH, que ao longo dos anos decresce e aos 75 anos de idade atinge cerca de um terço ou menos se comparado ao nível existente aos 19 anos de idade. A função do AH na hidratação da pele não é clara e essa substância não penetra na pele através da aplicação tópica.^{12,13} Em seu estado natural, o AH apresenta limitadas propriedades biomecânicas como preenchedor cutâneo, porém possui excelente biocompatibilidade e afinidade por moléculas de água,^{13,14} sendo essa a razão para a utilização de um AH não-reticulado, injetado diretamente na derme com o objetivo de aumentar o teor de água da pele e compensar a falta endógena de AH. O AH é também um polímero solúvel que é rapidamente eliminado quando injetado na pele normal.

CONCLUSÃO

A série de pacientes do presente estudo proporcionou uma amostra dos efeitos do AH não-reticulado, injetado diretamente na pele. Embora esta apresentação do AH seja eliminada em poucas horas, parece ser eficaz como substância hidratante pela sua afinidade com a água e a hidratação local residual, que permanece por mais tempo do que aquela proporcionada pelo AH próprio da pele. Um maior domínio do conhecimento do AH não-reticulado puro e a sua injeção isolada e de modo controlado e seguro, visando re-hidratar e restaurar o brilho, o viço e a elasticidade da pele danificada e seca pode constituir-se em uma ferramenta adicional do arsenal de opções terapêuticas usuais para o rejuvenescimento cutâneo. ●

REFERÊNCIAS

1. Herreros F, Velho P, Moraes A. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol* 2011;86(1):96-101
2. Baspeyras M, Rouvrais C, Liegard L, Delalleau A, Letelier S, Bacle I, Courrech L, Murat P, Mengeaud V, Schmitt AM. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomized controlled study. *Arch Dermatol. Res.* 2013;305:673-82.
3. Baumann L. Review Article Skin ageing and its treatment. *J Pathol.* 2007; 211(2): 241-51.
4. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(4 pt 1):571 - 85.
5. Lovell CR, Smolenski KA, Duance VC, Light ND, Young S, Dyson M. Type I and III collagen content and fiber distribution in normal human skin during ageing. *Br J Dermatol.* 1987;117(4):419 - 28.
6. Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol.* 1999;140(6):1038-47.
7. Orentreich N, Selmanowitz VJ. Levels of biological functions with aging. *Trans NY Acad Sci.* 1969;31:992.
8. Gniadecka M, Nielsen OF, Wessel S, Heidenheim M, Christensen DH, Wulf HC. Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1129 - 33.
9. Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol.* 1994;33(2):119 - 22.
10. Tammi R, Sa'ama'nen AM, Maibach HI, Tammi M. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture. *J Invest Dermatol.* 1991;97(1):126-30.
11. Sakai S, Yasuda R, Sayo T, Ishikawa O, Inoue S. Hyaluronan exists in the normal stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2000;114(6):1184 - 7.
12. Rieger M. Hyaluronic acid in cosmetics. *Cosm Toil.* 1998;113(3):35 - 42.
13. Bentkover SH. The biology of facial fillers. *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):73-85.
14. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid and dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(1):35-42.

Aplicação de *peeling* de ácido láctico em pacientes com melasma – um estudo comparativo

Application of lactic acid peeling in patients with melasma: a comparative study

RESUMO

Introdução: O melasma se apresenta como hiperpigmentação que afeta principalmente áreas fotoexpostas, sendo um problema comum.

Objetivo: Avaliar a eficácia do *peeling* de ácido láctico a 82% no tratamento do melasma facial mediante trabalho prospectivo e comparativo.

Métodos: Procedeu-se à aplicação quinzenal de três sessões de *peeling* de ácido láctico a 82% em 16 pacientes com melasma facial, estando metade em uso da tríplice combinação e metade sem tratamento há 60 dias. O teste de Wilcoxon foi aplicado com objetivo de comparar os valores do índice de área e gravidade de melasma nesses dois grupos.

Resultados: O *peeling* de ácido láctico melhorou a hiperpigmentação de todas as pacientes estudadas sem nenhum efeito colateral permanente, demonstrando-se tratamento eficaz. O teste de Wilcoxon mostrou redução significativa ($p = 0,0003$) no índice de área e gravidade de melasma de todas as pacientes.

Conclusão: O *peeling* de ácido láctico a 82% pode ser ferramenta importante na melhora do melasma resistente.

Palavras-chave: abrasão química; terapêutica; pele; ácido láctico; hiperpigmentação.

ABSTRACT

Introduction: Melasma appears as a hyperpigmentation, which mainly affects body areas exposed to the sun, and is considered a common condition.

Objective: To evaluate the efficacy of 82% lactic acid peeling in the treatment of facial melasma through a prospective and comparative study.

Methods: Three fortnightly application sessions with 82% lactic acid peeling were carried out in 16 patients with facial melasma – eight of them were using the standard triple combination drugs for the treatment of hyperpigmentation while the others were untreated for 60 days. The Wilcoxon signed-rank test was applied in order to compare the two groups' values for the Melasma Area Severity Index.

Results: The lactic acid peeling improved the hyperpigmentation in all patients studied, with no permanent side effects, proving to be an effective treatment. The Wilcoxon signed-rank test showed a significant reduction ($p = 0.0003$) in the Melasma Area Severity Index, in all patients.

Conclusion: The 82% lactic acid peeling treatment can be an important tool in the improvement of resistant melasma.

Keywords: chemexfoliation; therapeutics; skin; lactic acid; hyperpigmentation.

Artigo Original

Autores:

Juliana Sandin¹
Tatiana Gandolfi de Oliveira²
Viviana Chehin Curi³
Ana Carolina Lisboa de Macedo⁴
Fernanda Dias Pacheco Sakai⁵
Rossana Catanhede Farias de Vasconcelos⁵

¹ Médica dermatologista; preceptora da residência de dermatologia e responsável pelo Ambulatório de Colagenoses da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) – Florianópolis (SC), Brasil.

² Médica residente do terceiro ano de dermatologia da Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica dermatologista pela Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médica dermatologista e professora de dermatologia na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (Uncisal) – Maceió (AL), Brasil.

⁵ Médica dermatologista e professora adjunta do Serviço de Dermatologia da Universidade de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra Juliana Sandin
Rua Leo Augusto Petry, 13
88103-610 – São José – SC
Email: julianasandindavila@gmail.com.br

Data de recebimento: 21/11/2012

Data de aprovação: 22/09/2014

Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Medicina de Santo Amaro – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

O melasma é desordem da pigmentação frequente e geralmente simétrica, caracterizada por manchas hiperpigmentadas irregulares e bem delimitadas acometendo principalmente a face de mulheres, o que causa grande prejuízo em sua qualidade de vida. A história natural do melasma caracteriza-se pela cronicidade do quadro clínico, recorrência apesar do tratamento e responsividade individual às diversas terapêuticas.¹⁻⁵

Melasma deriva do termo grego *melas*, que significa enegrecido, referindo-se a sua apresentação clínica acastanhada. Apesar de ser doença reconhecida desde a época de Hipócrates (470–360 a.C.), sua real prevalência em nosso meio é desconhecida. Em 2013 Handel e col., em estudo populacional realizado com trabalhadores do *campus* universitário da Unesp em Botucatu – SP (Brasil), diagnosticaram melasma em 34% das mulheres. Esses autores acreditam que 15–35% das mulheres brasileiras adultas sejam portadoras de melasma.⁶ Nos Estados Unidos estima-se que de 5 a 6 milhões de pessoas sejam afetadas e que 40% da população do sudeste da Ásia apresente melasma (Sundara 2014).^{1,7-9}

Embora possa ocorrer em ambos os sexos e qualquer fototipo, o melasma é mais comum em mulheres (9:1), prevalecendo em fototipos III a V (classificação de Fitzpatrick) e intermediários, sendo raro em fototipos extremos. Acredita-se que tal fato se deva à incapacidade de os pacientes de fototipo I induzirem pigmentação e de os do fototipo VI já produzirem pigmento com máxima eficiência, caracterizando fenótipos estáveis.⁶

No Brasil a maior parte dos casos femininos desenvolve-se entre os 20 e os 35 anos, sendo que pacientes de fototipos II e III apresentam melasma mais cedo do que aqueles de fototipos mais altos, o que se justifica pelo papel fotoprotetor da melanina em retardar o desenvolvimento da doença. A predisposição genética é sugerida pelos relatos de ocorrência familiar. No Brasil, em 302 pacientes estudados, identificou-se 56% de história familiar. Pacientes com história familiar de melasma são mais jovens do que os demais.^{1,4,6-8,10-12}

A despeito dos inúmeros estudos a respeito do assunto, as causas precisas do melasma não são totalmente compreendidas. A maioria dos casos está associada a fatores de risco como radiação ultravioleta (RUV) e hormônios sexuais, incluindo anticoncepcional oral combinado (ACO) e gestação. Outros fatores incluem: medicações anticonvulsivantes, medicações fototóxicas, doenças da tireoide e ovários, alimentos, parasitoses intestinais, hepatopatias, terapia de reposição hormonal (TRH), cosméticos, medicamentos fotossensibilizantes, processos inflamatórios da pele e eventos estressantes, sugerindo que a etiologia do melasma seja multifatorial e dependa de elementos ambientais e hormonais, além do importante papel genético.^{5-7,12,13}

A radiação ultravioleta é o fator mais importante no desencadeamento da doença. As principais radiações indutoras de melanogênese são a radiação ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB); já a radiação infravermelha e a luz visível têm potencial melanogênico menor. Diversos mediadores inflamatórios, além de células inflamatórias e vasos, são expressos na pele com melasma em maior quantidade do que na pele sã. Sabe-se

também que os raios ultravioleta podem levar à produção de múltiplas citocinas pelos queratinócitos, o que estimularia a melanogênese.⁶⁻¹¹

É provável que a ação de melanócitos hiperfuncionais esteja envolvida na fisiopatogenia do melasma, além de aumento da quantidade de melanina epidérmica, do número de melanosomas e da elastose dérmica. Observa-se atividade melanocítica, representada por células de tamanho maior e com dendritos mais proeminentes. Nessas células verifica-se maior quantidade de melanina produzida e armazenada em grande número de melanosomas, bem como maior número de organelas citoplasmáticas. Além disso, a microscopia eletrônica demonstra aumento na síntese de tirosinase nas lesões de melasma.^{1,2,10,11,14}

O diagnóstico do melasma é eminentemente clínico. Trata-se de dermatose caracterizada por máculas hipercrômicas acastanhadas em tons variados, assintomáticas, simétricas, com limites nítidos e irregulares, muitas vezes com configurações geográficas. O curso é crônico, recidivante e é mais frequente nas áreas fotoexpostas, especialmente na face e região cervical.^{1,6,9,11}

Não há consenso sobre sua classificação clínica; de maneira prática são reconhecidos três principais padrões de melasma da face: o tipo centrofacial, que acomete a região central da fronte, a perioral e a mentoniana; o tipo malar, que acomete as regiões zigomáticas; e um terceiro padrão que acomete a região mandibular.^{8,11} O Masi (índice de área e gravidade de melasma) é a avaliação mais utilizada nos trabalhos envolvendo melasma. Descrito em 1994 por Kimbrough-Grenn, é utilizado para quantificar clinicamente a gravidade do melasma facial. O índice Masi se baseia no cálculo da avaliação subjetiva de três fatores: área de envolvimento, pigmentação e homogeneidade do melasma.^{4,6,9,13,15,16}

O tratamento do melasma é um grande desafio clínico e tem como principal objetivo o clareamento das lesões e a redução da área afetada, com o menor número possível de efeitos adversos.^{6,10} Tradicionalmente o melasma vem sendo tratado com uma combinação de fotoproteção, estratégias que reduzam a biossíntese, transporte e transferência de melanina, além de terapias que reduzem a quantidade de melanina epidérmica, como *peelings*.^{6,12}

A piora da hiperpigmentação pode acontecer imediatamente após uma baixa exposição de UVA, já que ocorrem redistribuição e oxidação de melanina preexistente. Foi demonstrado que o uso de filtro solar de amplo espectro reduz a intensidade da doença em até 50% e em 90% a incidência na gestação. É por esse motivo que o uso regular de fotoprotetor vem sendo efetivo tanto para prevenir o melasma quanto para aumentar a eficácia de outros agentes tópicos.^{6,12}

Várias modalidades de tratamento são descritas para melhorar o aspecto do melasma; nenhuma delas, no entanto, se mostrou curativa, e casos de piora são descritos, principalmente no verão.¹⁷ Os tratamentos com laser e luz intensa pulsada, apesar de populares, ainda demonstram resultados questionáveis com grande número de efeitos adversos e aumento paradoxal da pigmentação, sobretudo em fototipos altos.⁵ Entre as formulações tópicas, podemos citar: hidroquinona, ácido azelaico, arbutin

ácido ascórbico, retinoides, ácido tranexâmico, entre outros.^{5,13,18}

Os agentes tópicos despigmentantes são utilizados com o objetivo de interromper a produção de pigmento nos melanócitos, sendo a tirosinase seu principal alvo. A inibição dessa enzima reduz a conversão de Dopa em melanina. Através desse mecanismo, há mais de 50 anos vem-se utilizando a hidroquinona como agente despigmentante.^{8,18} A hidroquinona pode ainda ser combinada à tretinoína e ao corticoide, o que é conhecido como tríplice combinação, aumentando a eficácia e sendo considerada superior à monoterapia.^{3,5,12,18}

Os peelings químicos superficiais são utilizados há anos no tratamento do melasma, principalmente nos casos refratários.⁵ Constituem esfoliação acelerada ou injúria à pele, induzida por agentes cáusticos que provocam dano controlado até a camada basal.¹⁹ Entre os agentes utilizados nesse tipo de peelings químicos podemos citar os alfa-hidroxiácido (AHA), que são derivados da fermentação de alimentos, e o ácido retinoico, entre outros. Ambos apresentam resultados semelhantes no tratamento do melasma.^{5,10,19} Os benefícios dos AHAs são reconhecidos de longa data; existem relatos indicando que Cleópatra, por exemplo, utilizava o soro do leite (ácido lático) para tratamento facial. Os AHAs mais citados para tratamento de distúrbios da pigmentação são o ácido glicólico e o ácido lático, os quais agem inibindo a atividade da tirosinase e diminuindo a formação da melanina. Apesar de o ácido lático se mostrar promissor para o tratamento do melasma resistente, ainda existem poucos estudos sobre o assunto.^{9,15,16,18}

OBJETIVO

Avaliar a eficácia do *peeling* de ácido lático a 82% no tratamento do melasma facial.

PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo comparativo realizado no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (Unisa), em São Paulo, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Médica e efetuado no período de setembro a novembro de 2011. Dezesesseis mulheres com melasma facial foram tratadas com três sessões de *peeling* de ácido lático a 82% em gel, magistrado pela farmácia Center Fórmula® (São Paulo, Brasil), em intervalos de 15 dias.

Os critérios de inclusão foram: mulheres com diagnóstico clínico de melasma facial moderado a grave, que aceitaram submeter-se ao tratamento. Todas as pacientes eram de fototipos altos (III-V), apresentavam melasma há mais de um ano e já tinham experimentado diversos tratamentos clínicos e procedimentos. Gestantes e lactantes foram excluídas do estudo.

Foram determinados dois grupos de pacientes aleatoriamente: um reuniu aquelas que estavam em uso prévio da tríplice combinação (hidroquinona 4%, tretinoína 0,05% e dexametasona 0,05%) há pelo menos duas semanas, o outro, as que não estavam tratando o melasma há mais de 60 dias. Uma criteriosa avaliação clínica foi realizada pelo médico examinador. A média do índice de gravidade Masi foi estimada individualmente antes, 15 dias após cada sessão, e também 15 dias após o término do tratamento. (Figuras 1 a 4)

O Masi se baseia no cálculo da avaliação subjetiva de três fatores: área de envolvimento, pigmentação e homogeneidade. Quatro áreas da face são avaliadas no cálculo: frontal (FT), malar direita (MD), malar esquerda (ME) e mentoniana (MT), correspondendo a 30%, 30%, 30% e 10% da área total da face, respectivamente. Cada área recebe pontuação de zero a seis de acordo com sua extensão. A gravidade do melasma é medida em dois fatores: pigmentação (P) e homogeneidade (H), em escala de zero a quatro. A fórmula é: $Masi = 0,3(PFT + HFT)AFT + 0,3(PMD + HMD)AMD + 0,3(PME + HME)AME + 0,1(PMT + HMT)AMT$. Seu valor varia de zero a 48.^{4,13,15,16}

O *peeling* de ácido lático a 82% foi aplicado em todas as pacientes. Uma gaze molhada com o produto foi utilizada para aplicação apenas nas áreas acometidas pelo melasma. Um leve eritema local era esperado após cinco minutos. Na ausência



FIGURA 1: Paciente com melasma antes do tratamento



FIGURA 2: Paciente com melasma antes do tratamento



FIGURA 3:
Paciente com melasma após o tratamento

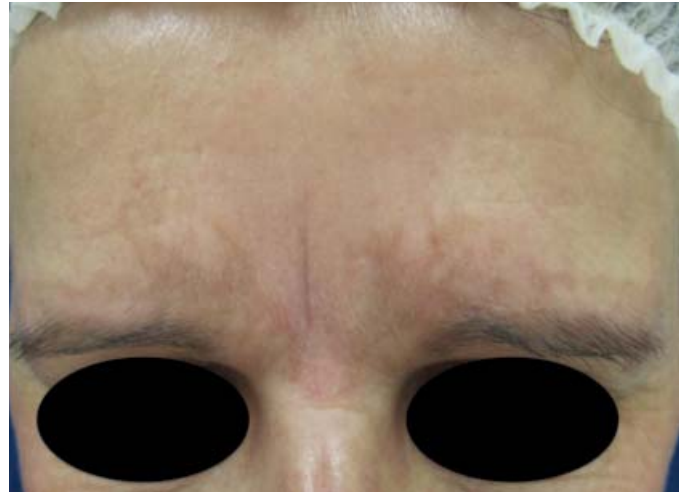


FIGURA 4: Paciente com melasma após o tratamento

desse resultado uma nova camada era aplicada e aguardava-se durante outro período semelhante. O produto permanecia na pele da paciente por no máximo dez minutos e em seguida era removido com solução fisiológica.

As pacientes eram instruídas a aplicar desonida 0,05% em creme à noite, na primeira semana após o procedimento para evitar hiperpigmentação pós-inflamatória. Aquelas que estavam em uso da tríplice combinação o retomavam após esse período. Os efeitos adversos encontrados foram relatados pelos autores.

Para a análise dos resultados aplicou-se o teste de Wilcoxon²⁰ com o objetivo de comparar os valores do índice de Masi observados por períodos, pré e pós-aplicação, para cada grupo. Os valores das diferenças percentuais foram calculados segundo a fórmula:

$$\Delta\% = [(\text{valor pós} - \text{valor pré}) : \text{valor pré}] \times 100.$$

O teste de Mann Whitney²⁰ foi aplicado para comparar os valores do $\Delta\%$ sem tratamento e $\Delta\%$ tratamento tópico.

Fixaram-se em 0,05 ou 5% os níveis de significância.

RESULTADOS

Dezesseis pacientes foram selecionadas no estudo; uma paciente não retornou após a terceira aplicação para a última avaliação e foi excluída do trabalho. A idade das pacientes variou de 31 a 62 anos, com média de 41 anos.

Oito pacientes estavam em uso prévio de tríplice combinação; as sete restantes não estavam em uso de nenhuma medicação tópica. A maioria das pacientes necessitou de duas aplicações do *peeling*, em cada sessão, para obter a resposta esperada (eritema). Nenhuma paciente se queixou de desconforto no momento da aplicação.

Individualmente todas as pacientes reduziram seu valor de Masi (Tabela 1). Naquelas que não estavam em uso de nenhum agente tópico para o melasma, a média do Masi foi de 13,7 antes e 4,8 após o tratamento. No grupo que estava em uso da tríplice combinação, a média inicial do Masi foi de 18,5 e após o término do tratamento de 5,7 (Gráfico 1).

Ao comparar os períodos pré e pós-aplicação de ácido láctico (82%), em relação aos índices de Masi, o teste de Wilcoxon mostrou redução significativa ($p = 0,0003$), média inicial do Masi de 17,3 e final de 5,3, com redução de 64% (Tabela 1).

Todas as pacientes apresentaram o esperado eritema transitório imediatamente após a aplicação do *peeling*. Duas demonstraram complicações reversíveis após a primeira sessão, uma delas com a ocorrência de leve descamação local e outra com exulceração, ambas na região malar. Todas foram tratadas com desonida 0,05% creme e regressão total desses efeitos. Dessas pacientes uma era do grupo tratado topicamente, tendo sido suspenso esse tratamento por 30 dias. Todas obtiveram melhora das lesões, sem a formação de hiperpigmentação pós-inflamatória no local e retornando para as outras sessões de *peeling* previstas. Apesar disso, 100% das pacientes se mostraram satisfeitas com o tratamento realizado.

DISCUSSÃO

O melasma é desordem da pigmentação comum que afeta grande parcela da população. Segundo levantamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), em 2006, o melasma representava 8,4% das queixas nos consultórios dermatológicos.⁶ Por ser dermatose inestética localizada primariamente na face, causa grande impacto negativo nos acometidos. Os pacientes também referem baixa autoestima, privação do convívio social e menor produtividade. Apesar de vários tratamentos descritos para o melasma, sua terapêutica continua sendo um grande desafio.^{1,2,4,6,21}

Os *peelings* químicos superficiais são procedimentos relativamente simples referidos na literatura desde 1962 e consagrados pela prática.¹⁹ Indicados no tratamento de diversas condições

TABELA 1: Teste de Wilcoxon comparando os valores do Índice de Área e Gravidade de Melasma (MASI) pré e pós tratamento do melasma com e sem o tratamento tópico.

Sem tratamento			Tratamento tópico			
MASI pré	MASI pós	Δ %	MASI pré	MASI pós	Δ %	
15,0	6,9	- 54,0	3,6	1,5	-28,3	
13,5	5,4	- 60,0	7,2	3,0	-58,3	
26,1	10,2	- 60,7	18,0	9,0	- 50,0	
15,5	1,2	- 92,7	15,6	5,4	- 65,4	
9,6	4,8	- 50,0	16,5	7,7	- 53,3	
6,0	3,0	- 50,0	36,6	9,4	- 74,3	
10,5	1,8	- 82,9	29,9	4,5	- 84,7	
			20,9	5,2	- 75,1	
Média	13,7	4,8	- 64,3	18,5	5,3	- 64,9
Mediana	13,5	4,8	- 60,0	17,3	5,3	- 61,9

Teste de Wilcoxon

(pré x pró)

z = 3,41

p = 0,0003

Sem tratamento

z = 2,37

p = 0,018

Tratamento tópico

z = 2,52

p = 0,012

Teste de Mann – Whitney

D% sem tratamento x Δ% tratamento tópico

Z = 0,23

P = 0,8170

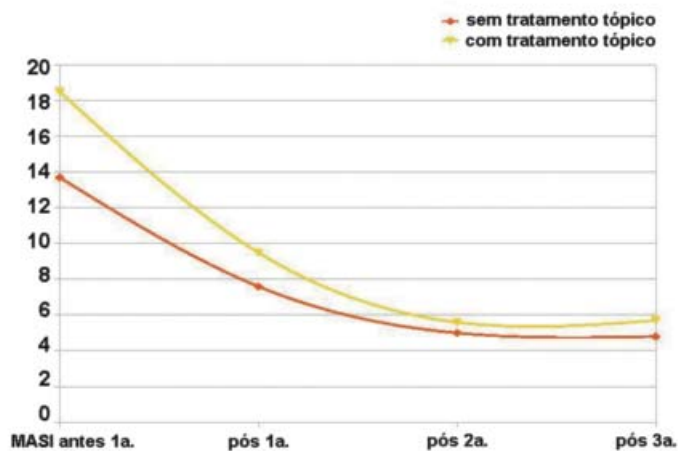


GRÁFICO 1: Evolução dos valores de Masi após a primeira, segunda e terceira aplicações de ácido lático em pacientes que realizaram tratamento tópico e em pacientes que não realizaram tratamento tópico

dermatológicas, os mais estudados no tratamento do melasma são a solução de Jessner e o ácido glicólico.^{3,10} Efeitos colaterais são possíveis após a utilização dos peelings, e entre os principais cita-se a hiperpigmentação pós-inflamatória. Sugere-se que o preparo prévio da pele com produtos tópicos, como o ácido

retinoico, possa reduzir essa complicação.³ Isso não foi comprovado em nosso trabalho no qual nenhuma paciente apresentou efeitos colaterais permanentes, nem aquelas que não faziam uso de nenhuma medicação tópica, tendo todas as pacientes podido manter o tratamento proposto.

Os AHAs vêm sendo utilizados de maneira efetiva no tratamento de diversas condições dermatológicas. Entre eles o ácido glicólico, que é o principal agente para *peeling* utilizado no tratamento do melasma.⁹ O predomínio da literatura norte-americana pode justificar o número elevado de publicações sobre o ácido glicólico, que parece ser o agente para *peeling* superficial preferido naquele país.¹⁹ Apesar de o ácido lático ser seguro e barato, existem poucos trabalhos indexados sobre seu uso em peelings no tratamento do melasma.^{15,16} A maioria dos autores relata necessidade de duas a cinco sessões de *peeling* para obter resultados.^{9,15,16} Apesar de aqueles autores utilizarem concentrações maiores de ácido lático (85 a 92%), em nosso trabalho as pacientes foram submetidas a apenas três aplicações de *peeling* de ácido lático a 82%, e todas obtiveram melhora do melasma.

A população avaliada neste estudo reflete a epidemiologia das pacientes com melasma, ou seja, mulheres de fototipo alto.^{1,6,7} Nos trabalhos descritos utilizando ácido lático, as pacientes apresentaram Masi inicial de 14 a 20, com redução de 57% a 80% após a aplicação do *peeling* de ácido lático.^{9,15,16} Esses dados estão de acordo com o apresentado, em que a média do Masi inicial era

17, e após o tratamento houve redução de 64%. Nossos dados mostraram que a melhora foi mais importante após a primeira aplicação do *peeling*, continuando o melasma a regredir posteriormente, ainda que em menor proporção. Nenhum dos trabalhos que cita o ácido láctico delineou tal resposta.

Sabe-se que a tríplice combinação é o tratamento de primeira linha para o melasma.^{13,17,18} Apesar de altamente efetiva, não houve diferença entre o grupo tratado e aquelas que não receberam a fórmula, mostrando que nossos resultados foram devidos à aplicação do *peeling* de ácido láctico.

O uso regular de fotoprotetores é efetivo tanto na prevenção do melasma quanto na melhora de outras terapias tópicas.^{6,18} No trabalho descrito todas as pacientes aderiram ao uso regular de fotoprotetores, e a grande melhora do Masi pode ser devida não só à aplicação do *peeling* de ácido láctico, mas também a esse fato.

Semelhante ao relatado na literatura, nenhuma complicação permanente foi descrita durante o tratamento com o *peeling* de ácido láctico, demonstrando tratar-se de recurso eficaz e seguro, mas que ainda necessita de mais estudos controlados.

CONCLUSÃO

As desordens pigmentares, incluindo o melasma, geralmente são resistentes a vários tipos de tratamento, causando frustração tanto para o paciente quanto para o médico.^{1,13,21} Apesar de existirem poucos estudos sobre o *peeling* de ácido láctico para tratamento dessa desordem, este trabalho mostrou que ele pode ser importante ferramenta na melhora do melasma resistente, principalmente em pacientes de fototipo alto. ●

REFERÊNCIAS

- Miot LDB, Silva MG, Marques MEA. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. *An Bras Dermatol*. 2007 ; 82(6):529-64.
- Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Fisiopatologia do Melasma. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(6): 623-35.
- Azzam OA, Leheta TM, Nagui NA, Shaarawy E, Hay RMA, Hilal RF. Different therapeutic modalities for treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2009; 8(4):275-81.
- Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83.
- Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2013; 14(5): 359-76.
- Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: uma revisão clínica e epidemiológica. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):772-83.
- KrupaShankar DSR, Somani VK, Kohli M, Sharad J, Ganjoo A, Kandhari S, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther*. 2014.4(1):71-81.
- Costa A, Moisés TA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa a hidroquinona no tratamento clínico do melasma. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(5): 613-20.
- Magalhães GM, Borges MFM, Oliveira PJV, Neves DR. Peeling de ácido láctico no tratamento do melasma: avaliação clínica e impacto na qualidade de vida. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(3):173-9.
- Steiner D, Feola C, Bialeski N, Silva FAM. Tratamento do melasma: revisão sistemática. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(2):87-94.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689-97.
- Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Filho CASM, Kalil CLPV, Ayres EL. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):440-4.
- Arefiev KLB, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg*. 2012;38(7 pt 1):971-984.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Yim H, Sohn S, Im S. Melasma: histopathological characteristics in 56 korean patients. *Br J Dermatol*. 2002; 146(2): 228-37.
- Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg*. 2005;31(2):149-54.
- Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner's solution chemical peels. *Dermatol Surg*. 2006;32(12):1429-36.
- Hexsel D, Soirefmann M, Dumêt Fernandes J, Siega C. Objective assessment of erythema and pigmentation of melasma lesions and surrounding areas in long-term management regimens with triple combination. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(4): 444-8.
- Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):699-714.
- Bagatin E, Hassun K, Talarico S. Revisão sistêmica sobre peelings químicos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2009;1(1):37-46.
- Siegel S., Castellan Jr N. J. Estatística não paramétrica para ciência do comportamento. Porto Alegre: Artmed; 2006.
- Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras N, Amer A. Melasma: Treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther*. 2009;11(3):146-50.

Artigo Original

Autores:

Ellem Tatiani de Souza Weimann¹
Thaísa Saddi Tannous Silvino¹
Lissa Sabino de Matos¹
André Luiz Simião²
Adilson Costa³

¹ Especializanda do 3º ano de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS) – Campinas (SP), Brasil.

² Chefe do Ambulatório de Tumores, Cirurgia e Cirurgia de Mohs da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-CAMPINAS) – Campinas (SP), Brasil.

³ Doutor em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – São Paulo (SP), Brasil; "Safety Assessment in Cosmetics in Europe" - Vrije Universiteit Brussel, Bruxelas, Bélgica

Correspondência para:

A/C. Ellem Tatiani de Souza Weimann
Hospital e Maternidade Celso Pierro
Pontifícia Universidade Católica de
Campinas – PUC Campinas
Departamento de Dermatologia
Av John Boyd Dunlop, SN, Jd Ipaussurama
CEP: 13060-904
E-mail: tatianisouza03@yahoo.com.br

Data de recebimento: 07/07/2014

Data de aprovação: 21/09/2014

Trabalho realizado na Universidade Federal de Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

Delimitação epidemiológica dos casos de melanoma cutâneo atendidos em um hospital terciário de Campinas, São Paulo, Brasil

Epidemiological delineation of cutaneous melanoma cases treated in a tertiary hospital in Campinas, São Paulo State, Brazil

RESUMO

Introdução: O melanoma cutâneo apresenta significativa relevância entre os tumores malignos de pele, pois apesar de sua baixa incidência (3-4%) é o de maior mortalidade. No Brasil, as estimativas para o ano de 2014 correspondem a 10% de todas as neoplasias sendo portando um importante problema de saúde pública.

Objetivos: Apresentar dados epidemiológicos relacionados ao câncer de pele melanoma em uma região do interior do Estado de São Paulo.

Métodos: Estudo descritivo, retrospectivo e transversal através de análise de dados de prontuários médicos de um hospital terciário, sujeito a viés de aferição e informação. Realizou-se análise descritiva com frequência e porcentagem.

Resultados: A prevalência dos casos de melanoma cutâneo foi para o sexo feminino (71%), indivíduos entre 50 e 70 anos (56%), caucasianos (78%), que identificaram suas lesões através de auto-exame (42%), com predomínio de acometimento no tronco (35%). O tipo subtipo histológico mais prevalente foi o disseminativo superficial (58%).

Conclusões: Conhecer a epidemiologia do melanoma cutâneo em uma dada região permite e facilita ações médicas, a fim de serem estabelecidas melhores estratégias de prevenção primária e secundária.

Palavras-chave: melanoma; epidemiologia; neoplasias cutâneas.

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous melanoma has significant relevance among malignant skin tumors, for despite its low incidence (3-4%) it is associated with the highest mortality. In Brazil, estimates for the year 2014 correspond to 10% of all cancers, establishing this as an important public health issue.

Objectives: To present epidemiological data related to melanoma skin cancer in the midlands of the Brazilian State of São Paulo.

Methods: Descriptive retrospective cross-sectional analysis of data from a tertiary hospital's medical records. The analysis was subject to measurement and information bias. A descriptive analysis with frequency and percentage was carried out.

Results: There was a prevalence of cutaneous melanoma in women (71%), patients between 50 and 70 years of age (56%), Caucasians (78%), and individuals who identified their lesions through self-examination (42%), with predominant involvement of the trunk (35%). The most prevalent histological subtype was the superficial spreading (58%).

Conclusions: Understanding the epidemiology of cutaneous melanoma in a given geographic region enables and facilitates medical actions, allowing for the better establishment of strategies for primary and secondary prevention.

Keywords: melanoma, epidemiology, skin neoplasms.

INTRODUÇÃO

A incidência do câncer de pele tem aumentado em todo o mundo nas últimas três décadas. A propensão a desenvolver câncer de pele durante a vida está relacionada tanto a características individuais quanto ambientais, incluindo tipo de pele e fenótipo, história familiar positiva para câncer da pele e nível de exposição à radiação ultravioleta (UV), cumulativa ao longo da vida.¹ O melanoma cutâneo apresenta significativa relevância entre os tumores malignos de pele, pois apesar de sua baixa incidência (3–4%) é o de maior mortalidade.²

Numa escala global, o melanoma cutâneo é estimado como sendo o 12^a a 15^a câncer mais diagnosticado, entretanto em alguns países desenvolvidos é o primeiro ou segundo tumor em adultos jovens.³ Uma alta ocorrência é observada na Austrália e regiões aonde a população predominante é a caucasiana. Baixos a intermediários índices são vistos na América Latina, entretanto os índices mais baixos são em áreas de habitantes Asiáticos ou Africanos.⁴ Sortino-Rachou (2011) encontrou, entre 1998 e 2002, um total de 4,465 casos de melanoma registrados na América Latina, o que correspondia a 1,2% de todos os melanomas cutâneos registrados na Base de Dados CI5–IX. Este mesmo autor apresentou a incidência de melanoma variando entre 1,1 a 6,5 casos/100000 hab, na América Latina, sendo 4,6/100000 habitantes para o sexo feminino e 4,3/100000 para o sexo masculino.⁵

No Brasil, as estimativas para o ano de 2014 são de 5890 novos casos de melanoma cutâneo, sendo 2960 para homens e 2930 para mulheres, totalizando 10% de todas as neoplasias. Para o Estado de São Paulo estima-se 830 casos novos (incidência de 3,97 novos casos/100.000 habitantes) no sexo masculino e 1010 casos novos no feminino (incidência de 4,59), representando um verdadeiro problema de saúde pública.⁶ O objetivo desse estudo foi apresentar os dados epidemiológicos relacionados ao câncer de pele melanoma em uma região de Campinas, São Paulo, Brasil, visto que existem poucas pesquisas que descrevem dados populacionais de regiões específicas do país.

MÉTODOS

Estudo transversal, retrospectivo e descritivo realizado através de dados secundários de prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de melanoma, do serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade de Campinas – PUCCampinas, São Paulo, Brasil.

O critério de inclusão foi o diagnóstico de melanoma como neoplasia cutânea primária. O melanoma não cutâneo primário constituiu um critério de exclusão. Foram coletados dados referentes à: idade, sexo, cor da pele, comorbidades, tempo de surgimento da lesão, forma de procura do serviço médico, antecedentes pessoais e familiares, local anatômico da lesão primária, tipo histológico, Nível de Clark, Espessura de Breslow, presença de mitose, ulceração e regressão.

Foi realizada a análise descritiva com estudo de frequência e porcentagem. Para as variáveis quantitativas foi calculada a medida de tendência central (média). Utilizou-se o programa Microsoft® Excel para a análise dos dados. Por se tratar de estudo

dependente de dados obtidos em prontuários está sujeito a viés de aferição e informação. Durante a sua realização foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki.

RESULTADOS

Foram identificados 99 casos de melanoma em acompanhamento no serviço. Deste total 29% (29 casos) eram do sexo masculino e 71% (70 casos) do sexo feminino. Segundo a cor da pele, 78% (77) dos pacientes eram caucasianos, 9% (9) pardos e somente 1% negro. Nesta amostragem 12% (12) dos pacientes não tinham a cor da pele mencionada na anamnese.

A média de idade para todo o grupo foi de 61 anos. A média de idade separada por sexo foi de 58 anos para o sexo feminino e 59 para o sexo masculino. A distribuição por faixa etária demonstra os casos prevalecendo na faixa etária de 51 a 70 anos (56%) como demonstrado no gráfico 1.

Quando questionados sobre o tempo de surgimento da lesão os pacientes não souberam informar e/ou não foi registrado este dado em 49% (48) dos casos. Somente 3 pacientes (3%) referiram que a lesão era congênita e então perceberam mudança de padrão o que os motivou a procurar assistência médica. Do total, cerca de 20% procuraram assistência em até 1 ano da identificação da lesão ou percepção de mudança. A lesão tinha mais de 3 anos em 17% dos casos, e entre 1 e 2 anos em 11%.

Em cerca de 40% dos casos registrados não havia referência sobre a forma de procura ao serviço (auto-exame/ procura espontânea, encaminhamento de profissional de saúde ou avaliação de especialista). Dessa forma, neste trabalho, 42% dos pacientes foram os que perceberam suas lesões e procuraram serviço médico. Somente 4% foram encaminhados por profissional de saúde que notou lesão suspeita, para 14% foi recomendada exérese por profissional especializado e para 49% dos pacientes não havia informação sobre a forma de ingresso no serviço.

Tabela 1 abaixo apresenta os dados epidemiológicos dos antecedentes pessoais, familiares e presença de comorbidades dos casos de melanoma relatados. É possível notar que 96% dos pacientes não tinham histórico pessoal de melanoma e que 82% não tinham histórico familiar. Dos 11% com histórico familiar positivo, 54% somaram aqueles com histórico proveniente dos pais e em 36% dos casos o antecedente foi de irmãos. A comorbidade mais prevalente foi a Hipertensão Arterial Sistêmica com

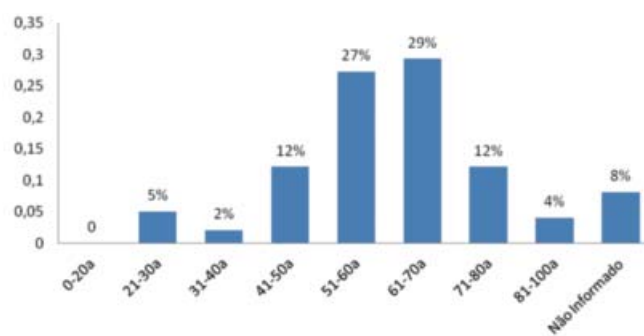


GRÁFICO 1: Percentagem de Casos de Melanoma x Faixa Etária Acometida

35% dos casos. Dos 11% de pacientes que relataram neoplasia maligna, o câncer de mama foi o mais prevalente correspondendo a 50% dos casos.

A prevalência do local anatômico primário acometido está representada no gráfico 2.

Quanto ao tipo histológico o melanoma mais prevalente neste serviço foi o disseminado superficial (58%) como apresentado no gráfico 3.

TABELA 1: Antecedentes Pessoal, Familiar e Comorbidades		
ANTECEDENTE PESSOAL DE MELANOMA		
	Nº ABSOLUTO	PORCENTAGEM
SIM	3	3%
NÃO	95	96%
NI	1	1%
TOTAL	99	100%
ANTECEDENTE FAMILIAR DE MELANOMA		
NÃO	81	82%
NI	7	7%
TOTAL	99	100%
FAMILIAR ANTECEDENTE		
PAI	3	27%
MÃE	3	27%
IRMÃO	4	36%
AVÓ/AVÔ	1	9%
TOTAL	11	100%
COMORBIDADES		
HAS	37	35%
DM2	7	7%
NEOPLASIA MALIGNA	12	11%
CARDIOPATIA	2	2%
NEFROPATIA	1	1%
OUTRAS	10	9%
NEGA	38	36%
TOTAL	107	100%
NEOPLASIAS MALIGNAS		
CA MAMA	6	50%
CARCINOMA BASOCELULAR	3	25%
LINFOMA	1	8%
CA PRÓSTATA	1	8%
CA INTESTINO	1	8%
TOTAL	12	100%

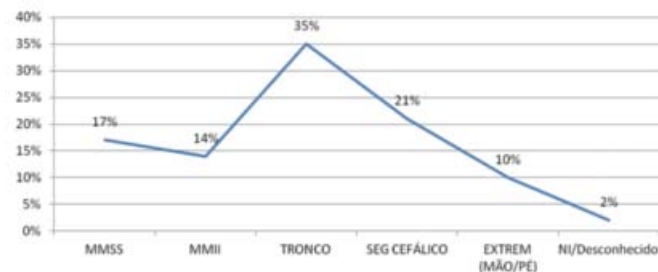


GRÁFICO 2: Prevalência do local anatômico da lesão primária

Os gráfico 4,5 e 6 apresentam dados referentes à espessura de Breslow, Nível de Clark e Presença/ausência de Mitose, eração e Regressão.

DISCUSSÃO

O melanoma representa a neoplasia cutânea de pior prognóstico, sendo, portanto uma doença de importante impacto para a saúde publica. Ele representa aproximadamente 5% das neoplasias cutâneas e é responsável por cerca de três quartos das mortes causadas por neoplasias cutâneas, fato este que torna o seu conhecimento epidemiológico de extrema importância.⁷

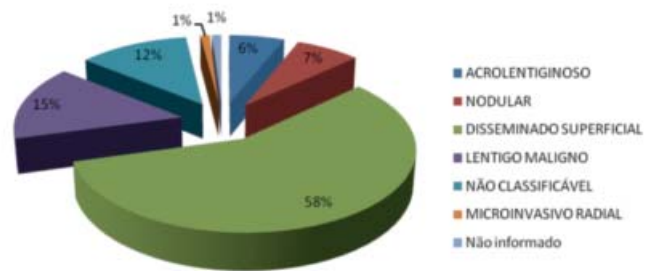


GRÁFICO 3: Prevalência do Tipo Histológico do Melanoma

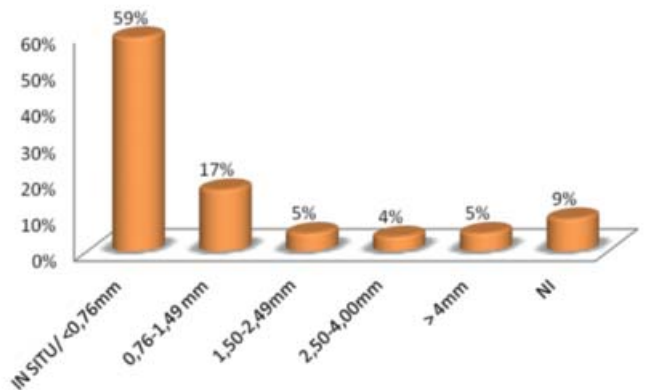


GRÁFICO 4: Variação percentual da Espessura de Breslow

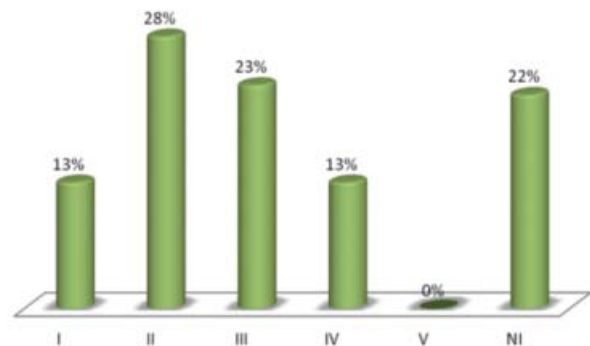


GRÁFICO 5: Variação do Nível de Clark

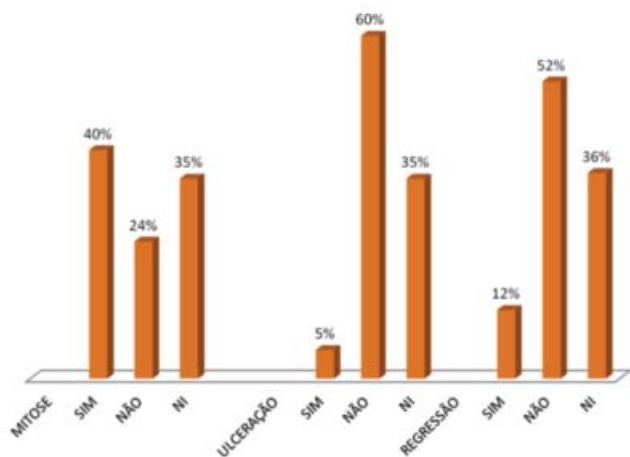


GRÁFICO 6: Percentagem de mitose, ulceração e regressão dos melanomas diagnosticados

Em nosso serviço, 29% dos pacientes eram do sexo masculino e 71% do sexo feminino. Em estudo retrospectivo de 30 anos, realizado por Nasser (2011) em Blumenau, Santa Catarina, Brasil, dos 1002 casos de melanoma diagnosticados 44% eram do sexo masculino e 56% feminino.⁸ Um outro estudo retrospectivo realizado em hospital universitário em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, durante 20 anos demonstrou que em uma amostra de 101 pacientes, 61% eram do sexo feminino e 39% do sexo masculino.⁹ Como em nosso estudo, estes dois trabalhos também demonstram uma maior prevalência da neoplasia no sexo feminino, tendência que se mantém na maioria dos estudos brasileiros.^{10,11}

A idade média para o grupo, neste estudo, foi de 61 anos sendo de 58 anos para o sexo feminino e 59 anos para o sexo masculino. A distribuição por faixa etária demonstra os casos prevalecendo entre 51 a 70 anos (56%). Como descrito por Brandão et. al., que encontrou uma média de idade de 55 anos, o melanoma, diferentemente de outras neoplasias malignas, afeta indivíduos mais jovens com uma média de idade abaixo das encontradas em outros tipos de tumores.⁹ A média de idade encontrada em nosso trabalho assemelha-se à encontrada na maioria dos trabalhos realizados em nosso país e no exterior, o que novamente confirma a tendência do melanoma em acometer pacientes em idade mais baixa.^{10,12-16}

A cor da pele predominante em nosso trabalho foi a branca (78%). Nosso estudo mais uma vez condiz com estudos realizados por Brandão et. al., que revela uma prevalência de melanoma de 74% em pacientes brancos e 26% em pacientes não brancos. Outro trabalho realizado por Pinheiro et. al., também confirma uma maior prevalência do melanoma na pele branca (87,5%) contra 12,5% na pele não branca. A nossa incidência em pacientes não-brancos (10%) é maior do que a encontrada em dados da literatura,^{10,11,17,18} como a evidenciada por Purim, et. al. (2013), que encontrou uma prevalência de apenas 0,18% na pele não branca.¹⁹

Segundo os antecedentes, 96% dos pacientes não tinham histórico pessoal de melanoma e 82% não tinham histórico familiar. Dos 11% com histórico familiar positivo, 54% somaram aqueles com histórico proveniente dos pais e em 36% dos casos o antecedente foi de irmãos. Em um estudo realizado em outro hospital universitário brasileiro, Curitiba, Paraná, Brasil) 64,6% dos pacientes não apresentavam histórico de câncer de pele, mas 24% destes referiam histórico familiar de algum tipo de câncer de pele não necessariamente melanoma.¹⁹

Neste trabalho, 42% dos pacientes foram os que perceberam suas lesões. Somente 4% foram encaminhados por profissional de saúde, para 14% foi recomendada exérese por profissional especializado e em 49% dos casos não foi informada a forma de ingresso no serviço. Quase metade dos casos é composta por pacientes que sozinhos identificaram lesões suspeitas. Isso pode ser um indicativo de duas situações: pacientes mais informados (campanhas) ou falta de inspeção médica do tegumento do paciente. Maia & Basso (2006) registraram que 54% dos pacientes com diagnóstico de melanoma notaram a própria lesão e que em 24% foram profissionais de saúde, sendo os demais (22%) o cônjuge ou demais pessoas.²⁰ No Brasil não se sabe quem descobre os casos de melanoma cutâneo e este conhecimento poderia servir de base para os programas de educação pública e dos profissionais de saúde.

O local anatômico mais prevalente da lesão primária foi o tronco, com 35% dos casos, seguido pela região cefálica com 21%, membros superiores 17%, membros inferiores 14% e 10% para mãos/pés. No estudo realizado por Brandão et. al., o principal local acometido foi a cabeça e o pescoço com 30,7%, seguido pelo tronco com 21,1%, região acral com 19,3%. Membros superiores com 15,1% e membros inferiores com 9,6%. Os locais anatômicos mais acometidos costumam variar conforme o tipo histológico e com o gênero do paciente. A maioria dos estudos demonstra um maior acometimento do tronco em homens e de membros inferiores nas mulheres.^{12,21-24}

O tipo histológico mais prevalente neste serviço foi o disseminativo superficial (58%), seguido pelo lentigo maligno (15%), tumores não classificáveis/ microinvasivo radial (13%), nodular (7%), acrolentiginoso (6%) e não informado 1% dos casos. Estudos internacionais e brasileiros divergem quanto à prevalência do tipo histológico. Há relatos de prevalência do tipo extensivo superficial entre indivíduos brancos,^{9,25-27} e do tipo lentiginoso acral em não brancos.^{9,21,28} Na literatura brasileira, observa-se também uma variação do tipo histológico nas diferentes regiões do país, havendo também a predominância do tipo extensivo superficial onde a maioria da população possui pele branca.^{9,29,30,31,32}

A maioria dos nossos pacientes (59%), apresentaram melanoma in situ, 17% apresentaram índice de Breslow entre 0,76-1,5mm, 5% entre 1,5-2,49mm, 4% entre 2,5-4mm e 5% maior que 4mm. Nossos dados são semelhantes aos encontrados por Pinheiro et. al. (2003), no qual se evidencia uma maior pre-

valência deste índice menor do que 0,75 (42,3%), o que pode traduzir uma melhor capacidade dos especialistas em realizar o diagnóstico precoce, semelhantemente ao que ocorre em países desenvolvidos.^{29,30,33}

REFERÊNCIAS

- Lages RB, Barbosa PB, Almeida IP, Lopes LRS, Lopes Filho LL. Detecção precoce do câncer de pele: experiência de campanha de prevenção no Piauí- Brasil. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2012;25(2): 221-7.
- Rizzatti K, Schneider IJC, d'Orsi E. Perfil epidemiológico dos cidadãos de Florianópolis quanto à exposição solar. *Epidemiol Serv Saúde*. 2011. 20(4):459-69.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Strom H, Ferlay J, Heanue M, et al. editors. *Cancer incidence in five continents – volume IX*. Lyon: IARC; 2007
- de Vries E, Bray F, Coebergh JW, Cerroni L, Ruitter DJ, Elder DE. Melanocytic tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. *Skin tumours*. Lyon: IARC Press; 2006.
- Sortino-Rachou Ana Maria, Curado Maria Paula, Cancela Marianna de Camargo. Cutaneous melanoma in Latin America: a population-based descriptive study. *Cad. Saúde Pública*. 2011;27(3): 565-72.
- Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva [homepage na internet]. Tipos de Câncer: Pele: Melanoma. [acesso em 06/02/2014]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br> .
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146 (Suppl 61):1-6.
- Naser, N. Melanoma cutâneo: estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do sul do Brasil, de 1980-2009. *An Bras Dermatol*. 2011. 86(5): 932-41.
- Brandão FV, Pereira AFJR, Gontijo B, Bittencourt FV. Epidemiological aspects of melanoma at a university hospital dermatology center over a period of 20 years. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):344-53.
- Lucas EA, Deps PD, Lima JGB, Toriblo R, Gomes CC. Malignant Melanoma: retrospective study in the period 1982-1992, in the University Hospital of UFES. *Arq Bras Med*. 1994; 68:67-70.
- Ferrari Júnior, NM, Muller H, Ribeiro M, Maia M, Sanches Júnior JA. Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study. *Sao Paulo Med. J*. 2008;126(1):41-7.
- Gon AS, Minelli L, Guembarovski AL. Melanoma cutâneo primário em Londrina. *An Bras Dermatol*. 2001;76(5):413-26
- Borges SZ, Bakos L, Cartell A, Wagner M, Agostini A, Lersch E. Distribution of clinical-pathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. *Int J Dermatol*. 2007;46(7):679-86.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83(8):1664-78.
- Cabrera R, Silva S, Dias de Medina J, Hoell I, Gugliemetti A, Rohmann I. Clinical study of 113 cases of malignant melanoma. *Rev Med Chil*. 1994;122:900-6
- Buettner PG, Leiter U, Eigentler TK, Garbe C. Development of prognostic factors and survival in cutaneous melanoma over 25 Years. An analysis of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *Cancer*. 2005;103(3):616-24.
- Fernandes NC, Cardoso ICL, Maceira J, Perez M. Melanoma: estudo retrospectivo de 47 casos. *An Bras Dermatol*. 1996;71(4):381-85.
- Fernandes NC, Calmon R, Maceira JP, Cuzzi T, Silva CSC. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. *An Bras Dermatol*. 2005;80(1):25-34.
- Purim KSM, Sandri CO, Pinto NT, Sousa RHS, Maluf EPC. Perfil de Casos de Melanoma em um Hospital Universitário, 2003 à 2007. *Rev Bras Cancerologia*. 2013; 59(2):193-9.
- Maia M, Basso M. Quem descobre o melanoma cutâneo. *An. Bras. Dermatol*. 2006. 81(3):244-8.
- Paek SC, Sober AJ, Tsao HT, Mihm Jr MC, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw Hill; 2008. p.1134-57.
- Bernardi CDV, Favaretto AL, Brancher MC, Ponzio HA. Frequência de melanoma maligno no Serviço de Dermatologia da ISCMPA/UFRGS. [Rate of malignant melanoma in Service of Dermatology of ISCMPA/UFRGS]. *An Bras Dermatol*. 1998;73(Supl 1):8.
- Criado PR, Vasconcellos C, Sittart JAS, et al. Melanoma maligno cutâneo primário: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 1999;45(2):157-62.
- Venegas LFP, Flores C, Blacher GG, Daudt AW, Cerski CTS. Melanoma maligno cutâneo no Rio Grande do Sul: estudo de 101 casos. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 1992;38(3):122-6.
- Cabrera R, Silva S, Dias de Medina J, Hoell I, Gugliemetti A, Rohmann I. Clinical Study of 113 cases of malignant melanoma. *Rev Med Chil*. 1994; 122:900-6.
- Loria D, Matos E. Risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study in Argentina. *Int J Dermatol*. 2001; 40(2):108-14.
- Garbe C, Mmleod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer*. 2000; 89(6):1269-78.
- Cress RD, Holly EA. Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic Whites, Hispanics, Asians, and Blacks: analysis of California Cancer Registry data, 1988-93. *Cancer Causes Control*. 1997;8(2):246-52.
- Bakos L, Wagner M, Bakos R, Leite CSM, Sperhake CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreen, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002;41(9):557-62.
- Borges SZ, Bakos L, Cartell A, Wagner M, Agostini A, Lersch E. Distribution of clinical-pathological types of cutaneous melanomas and mortality rate in the region of Passo Fundo, RS, Brazil. *Int J Dermatol*. 2007; 46(7):679-86.
- Lebsa-Weber A, Nunes DH, Filho JJS, Pinto CJC. Assessment of 496 pathological reports of melanoma diagnosed in the city of Florianópolis, SC, Brazil *An Bras Dermatol*. 2007;82(3):227-32.
- Bakos L. Melanomas malignos e etnia. *An Bras Dermatol*. 1991;66:299-302.
- Pinheiro ANC, Cabral ALSV, Friedman H, Rodriguez HA. Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre Janeiro de 1994 e Abril de 1999. *An Bras Dermatol*. 2013; 78 (2): 179-86.

CONCLUSÃO

Conhecer a epidemiologia dos pacientes com melanoma em uma dada região permite uma melhor compreensão da doença com avaliação da prevalência e fatores de risco associados. Isso facilita ações médicas, a fim de serem estabelecidas melhores estratégias de prevenção primária e secundária. ●

Artigo de revisão

Autores:

Carlos Roberto Antonio¹
 João Roberto Antonio²
 Lívia Arroyo Trídico³
 Tatiane Éster Aidar Fernandes⁴

¹ Professor da disciplina de dermatologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp) e responsável pela cirurgia dermatológica do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – São José do Rio Preto (SP), Brasil

² Doutor em ciências da saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp); professor emérito e chefe da disciplina de dermatologia da Famerp e do Serviço de Dermatologia do Hospital de Base da Famerp – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

³ Residente em dermatologia na Faculdade de Medicina de São José do Rio (Famerp) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

⁴ Graduanda em medicina pela Faculdade de Medicina de São José do Rio (Famerp) – São José do Rio Preto (SP), Brasil

Correspondência para:

Dr. Carlos Roberto Antonio
 Rua Silva Jardim, 3114 – Centro
 15010-060 – São José do Rio Preto – SP
 E-mail: carlos@ipele.com.br

Data de recebimento: 13/08/2014

Data de aprovação: 22/09/2014

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp) – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
 Conflito de Interesses: Nenhum

Toxina botulínica: revisão de sua aplicabilidade em doenças ao alcance do dermatologista

Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists

RESUMO

Em dermatologia, a toxina botulínica se destacou no tratamento de rugas e linhas de expressão, sendo utilizada principalmente com finalidade estética. Nos últimos anos, porém, o uso da toxina botulínica no tratamento de doenças dermatológicas tem crescido e apresentado ótimos resultados. O objetivo desta revisão é relatar o uso da toxina botulínica em doenças clínicas que possam ser tratadas pelos dermatologistas, explorando seu mecanismo de ação e resultados a longo prazo, reunindo, assim, informações práticas ao especialista.

Palavras-chave: toxinas botulínicas; doença; dermatologia; pele.

ABSTRACT

In dermatology, botulinum toxin stands out in the treatment of wrinkles and expression lines, mainly being used for aesthetic purposes. However, in recent years the use of botulinum toxin in the treatment of dermatological diseases has grown and shown good results. The present review is aimed at reporting the use of botulinum toxin in clinical conditions that may be treated by dermatologists, exploring its mechanism of action and long-term results, thus gathering practical information for specialist physicians.

Keywords: botulinum toxins; disease; dermatology; skin.

INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é neurotoxina produzida por bactéria anaeróbia denominada *Clostridium botulinum*.¹ Essa toxina causa o botulismo, doença grave caracterizada por paralisia dos músculos da face, membros e em casos mais agressivos paralisia dos músculos respiratórios, levando à morte. O mecanismo de ação da toxina é inibir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular pré-sináptica, causando paralisia flácida.²

Segundo Paracelsus (1493-1541), a diferença entre o remédio e o veneno está apenas na dosagem. Dessa forma, apesar da toxina botulínica ser considerada uma das substâncias mais tóxicas da natureza, ao longo dos anos tem-se explorado seu potencial terapêutico.³ A aplicação inicial da toxina botulínica

em medicina foi realizada por Scott, em 1970, com a finalidade de tratar o estrabismo.⁴ Desde então, vem sendo utilizada para o tratamento de enfermidades neurológicas, oftálmicas e também com finalidade cosmética.³

A toxina botulínica pode ser diferenciada em oito sorotipos nomeados A, B, Cb, C2, D, E, F e G. Estão comercialmente disponíveis as toxinas tipo A e tipo B.¹ Em dermatologia, a toxina botulínica tipo A é utilizada amplamente para o tratamento de rugas e linhas de expressão desde a aprovação pelo FDA, em 2002.

Sendo assim, o principal uso da toxina botulínica em dermatologia está relacionado à estética da musculatura facial. Nos últimos anos, porém, tem sido observado o uso de toxina botulínica em doenças dermatológicas, apresentando ótimos resultados terapêuticos. O objetivo desta revisão é relatar o uso da toxina botulínica em doenças clínicas que possam ser tratadas pelo dermatologista:

DOENÇA DE HAILEY-HAILEY

A doença de Hailey-Hailey, também conhecida como pêfigo benigno crônico familiar é doença acantolítica incomum, autossômica dominante, caracterizada por bolhas flácidas e erosões nas regiões intertriginosas, principalmente em áreas axilar e inguinal. As erosões associadas a fatores locais como o calor, umidade, colonização microbiana e infecções secundárias induzem ao aparecimento das lesões típicas em áreas intertriginosas. Tradicionalmente, o tratamento da doença de Hailey-Hailey é feito com corticosteroides e antibióticos tópicos e sistêmicos, sendo que o uso de corticosteroides tópicos está associado ao surgimento de atrofia e estrias, enquanto os antibióticos podem levar à resistência bacteriana.^{1,5}

Lapiere et al. relataram o caso de paciente de 54 anos diagnosticado com doença de Hailey-Hailey e que, apesar do tratamento tópico com corticosteroides e tratamento oral e tópico com antimicrobianos, não apresentava remissão da doença há três anos. O paciente foi submetido a injeção de 25U de toxina botulínica A aplicados em 20 pontos da axila esquerda, e três semanas após houve redução de 50% da superfície afetada, mantendo-se sem alteração a axila direita. Seis meses após a primeira injeção, o paciente foi tratado com 50U de toxina em cada axila, e três semanas após houve remissão completa da doença em ambas as axilas. As outras regiões afetadas pela doença não melhoraram nem pioraram, mostrando que não houve remissão espontânea da doença e que a causa da remissão foi a toxina.⁶

Bessa et al. informam uso de toxina botulínica em duas irmãs portadoras da doença de Hailey-Hailey, mas com resposta limitada ao tratamento clássico. As pacientes receberam aplicação de 125U de toxina botulínica A, uma nas axilas e a outra na região inguinal (50 pontos de injeção de 2,5U em cada ponto com distância de 1cm). Um mês após, a paciente que tratou as axilas apresentava remissão completa das lesões, e a paciente que tratou a região inguinal apresentava discreta área residual eritematosa e minimamente macerada.⁷

Os autores associam a melhora do quadro à diminuição da sudorese local causada pela toxina botulínica através da inibi-

ção da acetilcolina nas fibras simpáticas das glândulas sudoríparas. Provavelmente a redução de sudorese leva a menor irritação local provocada pelo atrito e redução da colonização por microorganismos envolvidos na exacerbação. Sendo assim, concluem que a toxina botulínica A constitui opção de tratamento seguro e de fácil aplicação na doença de Hailey-Hailey.^{6,7}

FENÔMENO DE RAYNAUD

O fenômeno de Raynaud é condição causada por espasmo das artérias digitais que provoca dor, parestesia, ulceração e, em alguns casos, até gangrena. A toxina botulínica tem mostrado melhora no fenômeno de Raynaud em vários estudos recentes, além de apresentar melhora na perfusão digital visualizada no Doppler.

O uso da toxina botulínica foi descrito pela primeira vez em 2004 por Sycha e colaboradores, que evidenciaram melhora da dor e da perfusão digital em dois pacientes com fenômeno de Raynaud submetidos ao tratamento com doses de 10U de toxina botulínica.⁸ Em 2009, em estudo maior que envolveu 19 pacientes submetidos a injeção palmar de 50 ou 100U de toxina botulínica, foi observada melhora da dor imediatamente após a injeção em 84% dos pacientes; também foi observada melhora da perfusão digital ao Doppler, e todas as úlceras digitais cicatrizaram em 60 dias.⁹

Em trabalho de revisão sobre o uso da toxina botulínica no fenômeno de Raynaud, Iorio et al. concluem que a toxina botulínica age na musculatura lisa vascular bloqueando a transmissão de norepinefrina e impedindo a vasoconstrição, além de bloquear os receptores alfa-adrenérgicos² levando à redução da vasoconstrição induzida pelo frio, bem como da dor. Nessa revisão, os autores relatam que diferentes trabalhos divergem em relação a dose, concentração e distribuição das injeções, além de englobar o fenômeno de Raynaud de diferentes etiologias, sendo necessário melhor padronização do tratamento.¹⁰

NOTALGIA PARESTÉSICA

A notalgia parestésica é neuropatia sensorial crônica que afeta a área interescapular, principalmente T2-T6, caracterizada por prurido local e área acastanhada na região. Outros sintomas associados são dor, parestesia, hipoestesia, hiperestesia e ardência.¹¹ Os tratamentos usuais para essa afecção incluem anestesia local, corticoides e capsaicina tópicos, que não apresentam bons resultados nem eficácia a longo prazo.¹²

Em 2007, Weinfeld propôs que a toxina botulínica A seria um tratamento eficaz e seguro para notalgia parestésica. O autor realizou injeções intradérmicas de 4U de toxina botulínica A na área cometida, com distância de 2cm entre elas, em dois pacientes com diagnóstico de notalgia parestésica. Acompanhados durante 18 meses, os pacientes apresentaram melhora importante do prurido, de sintomas associados e da hiperpigmentação local a longo prazo.¹² Sabe-se que a toxina botulínica inibe a liberação pré-sináptica de acetilcolina e que a acetilcolina é mediadora do prurido na dermatite atópica; além disso, a toxina também inibe a substância P e glutamato provavelmente envolvidos no prurido e é capaz de reduzir o prurido

induzido por liberação de histamina, sendo, assim, opção terapêutica para condições pruriginosas.¹³ Wallengren e Bartosik também relataram melhora do prurido em quatro pacientes com notalgia parestésica tratados com toxina botulínica.¹⁴

Por outro lado, Pérez e colaboradores, ao tratar cinco pacientes com notalgia parestésica, observaram que a melhora do prurido varia em cada caso, mas que nenhum paciente apresentou resolução do quadro e nem melhora da mancha acastanhada.¹¹ Maari e colaboradores também não evidenciaram melhora do prurido e nem da hiperpigmentação na notalgia parestésica ao comparar tratamentos com toxina botulínica A (10 pacientes) e com placebo (10 pacientes). Portanto, os benefícios da toxina botulínica para essa afecção ainda são discutíveis.¹⁵

NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

Complicação da infecção causada pelo vírus *Varicella zoster*, que é evidenciada por dor e desconforto importante no local, após resolução da infecção. A neuralgia, dor de mecanismo complexo, muitas vezes bastante severa, pode ser explicada pelo aumento do número de fibras nervosas P no local da infecção e redução do número de fibras nervosas largas responsáveis por inibir a transmissão da dor. A toxina botulínica exerce papel analgésico na neuralgia, ao inibir substâncias envolvidas na nocicepção, tais como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.¹⁶

Emad e colaboradores avaliaram a eficácia da toxina botulínica em 15 pacientes com neuralgia parestésica através de injeção de 15U por 10cm² de área afetada, obtendo melhora da dor em todos os pacientes, embora o efeito analgésico tenha diminuído com o passar das semanas.¹⁶ Xiao e colaboradores compararam o uso de toxina botulínica A em relação ao placebo e obtiveram melhora significativa da dor e do sono em pacientes tratados com toxina.¹⁷ Em outro estudo, que avaliou 30 pacientes, também foi comprovada a eficácia da toxina botulínica em relação ao placebo na neuralgia pós-herpética, bem como tolerabilidade e segurança.¹⁸

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

ROSÁCEA

Afecção crônica de pele caracterizada por eritema facial, telangectasias, pápulas e pústulas inflamatórias com períodos de exacerbação e remissão, que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente, o tratamento principal inclui tópicos como metronidazol e ácido azelaico, antibioticoterapia oral e tratamento a laser com resultados variáveis.

Dayan e outros autores realizaram estudo com 13 pacientes portadores de rosácea, com injeção intradérmica de toxina botulínica A somando 8 a 12U por bochecha. O resultado foi redução do rubor, eritema e inflamação em uma semana, que persistiu por até três meses, e não houve efeito colateral. Os autores sugerem que o mecanismo de ação envolvido esteja relacionado a um componente neurogênico associado a disfunção

vascular, inflamação e atividade sebácea.¹⁹

Conforme relatado, a toxina botulínica pode ser opção inovadora no tratamento da rosácea. Por se tratar de afecção crônica de difícil controle que necessita de tratamento contínuo devido a períodos de exacerbação constante, a toxina pode representar tratamento mais duradouro para essa patologia.

LÍQUEN SIMPLES CRÔNICO

O líquen simples crônico, também conhecido por neurodermite, é caracterizado por prurido crônico levando a áreas de liquenificação na pele, resultantes de coçadura excessiva. Acredita-se que essa afecção esteja associada a distúrbios psicológicos, tais como depressão e ansiedade.

Heckman e colaboradores realizaram estudo-piloto em cinco lesões de líquen simples crônico em três pacientes submetidos a injeção intradérmica de toxina botulínica A. O prurido diminuiu no prazo de três a sete dias em todos os pacientes, e as lesões desapareceram completamente entre a segunda e a quarta semana posteriores, sem recorrência em quatro meses de seguimento. Os autores sugerem que a acetilcolina tenha ação mediadora no prurido, uma vez que é bloqueada pela toxina.²⁰

O prurido é conduzido pelas fibras nervosas C, que são sensíveis a neurotransmissores, histamina e outros mediadores inflamatórios, tais como substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.²¹ Em estudo recente, foi demonstrado que a toxina botulínica é responsável por reduzir o prurido induzido por histamina, bem como reações vasomotoras e inflamação neurogênica. Outros estudos demonstram que a toxina botulínica A reduz a liberação de glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.^{22,23}

Com base nessas evidências, a toxina botulínica torna-se opção eficaz no tratamento do líquen simples crônico, uma vez que o prurido é a marca dessa patologia. Além disso, fica como opção para várias patologias associadas a prurido crônico.

SÍNDROME DE PARRY-ROMBERG

Síndrome rara caracterizada por esclerose e lipodistrofia hemifacial, uma forma localizada de esclerodermia. Pode estar associada a perda de cabelo local, vasculopatia da retina e até dor em hemirânio (secundária a neuralgia do trigêmeo).

Gary e colaboradores relataram o caso de paciente diagnosticado com síndrome de Parry-Rombeg acometendo a hemiface direita na frente, sobrancelha e couro cabeludo, com perda de cabelo local e dor debilitante. Aos 53 anos, o paciente recebeu 50U de toxina botulínica, distribuídas em seis áreas de acometimento local, com melhora importante da dor. Dez anos após, o paciente apresentava atrofia facial severa, acometendo a pálpebra, a órbita, os músculos da mastigação, além de evidência de atrofia cerebral associada a baixo fluxo sanguíneo no lado acometido visualizados por ressonância magnética. Foi então novamente submetido a injeções de toxina botulínica, com alívio da dor, diminuição da perda de cabelo e melhora da memória.²⁴

Acredita-se que o alívio da dor obtido após aplicação intradérmica de toxina botulínica seja causado pelo aumento da perfusão local, pois a toxina botulínica causa vasodilatação ao pro-

vocar relaxamento da musculatura lisa. Dessa forma, se a perfusão tecidual pode aumentar com aplicações repetidas de toxina botulínica, é possível que atrofia causadas por vasculopatia possam ter nova opção de tratamento com o uso da toxina botulínica.

ERITROMELALGIA

Eritromelalgia é neuropatia caracterizada por dor intensa, calor e eritema nas áreas afetadas, sendo de difícil tratamento. A dor em queimação piora com o calor e é aliviada com o frio. Lin e colaboradores trataram uma paciente com sintomas importantes da doença e refratária a vários tratamentos prévios (propranolol, escitalopram, alprazolam, gabapentina, aspirina, prednisona, amitriptilina, venlafaxina, duloxetine ou ainda combinações dessas drogas) com injeções de toxina botulínica. Foram injetadas 12,5U no subcutâneo em cada bochecha com melhora da dor e do rubor em uma semana. Os autores supõem que a dor presente na eritromelalgia seja neuropática e que o eritema e calor sejam induzidos por inflamação neurogênica intensa. Tendo a toxina botulínica A se mostrado eficaz na dor neuropática e também na neuropatia diabética, traz bons resultados na eritromelalgia. A melhora do eritema e rubor podem ser explicados pela inibição de neurotransmissores pró-inflamatórios, tais como peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, substância P e glutamato.²⁵

HAMARTOMA ANGIOMATOSO ÉCRINO

Tumor benigno composto por canais capilares e glândulas écrinas, que geralmente surge na infância, na parte distal dos membros, representado por nódulo ou placa de coloração vermelha, azul, violácea, marrom, amarela ou cor da pele. Pode ser doloroso, hiperidrótico ou causar suor excessivo. Quando associado a dor ou hiperidrose, pode ser tratado por excisão cirúrgica ou com laserterapia.

Barco e outros autores relataram o caso de paciente de 12 anos com hamartoma angiomaso écrino na região sacral de cerca de 6cm com queixa de suor intenso na região. Foram injetadas doses de 2,5U de toxina botulínica A em 14 pontos da região à distância de 1,5cm entre eles. O resultado foi ausência de hiperidrose durante cinco meses. A toxina botulínica, através do bloqueio de acetilcolina, reduz a atividade da musculatura lisa estriada e de estruturas autonômicas, reduzindo a secreção das glândulas écrinas; por isso é amplamente utilizada na hiperidrose.²⁶

A partir desse relato de caso, podemos concluir que a toxina botulínica A torna-se opção terapêutica para hamartoma angiomaso écrino sintomático, melhorando a qualidade de vida em pacientes que preferem evitar a abordagem cirúrgica dessa patologia.

MÚLTIPLOS HIDROCISTOMAS ÉCRINOS

O hidrocistoma écrino é tumor benigno e assintomático de glândula sudorípara que se origina da dilatação cística do ducto excretor da glândula. Apresenta localização na área centrofacial, sendo caracterizado por lesões vesicopapulares de dois a 6mm da cor da pele, geralmente múltiplas.^{27,28} Embora o hidrocistoma écrino único possa ser facilmente tratado com excisão

cirúrgica, a eliminação de lesões múltiplas é problemática ao considerarmos a quantidade e localização.²⁹ Blugerman, Schavelzon e D'Angelo descreveram inicialmente os benefícios da aplicação de toxina botulínica A em múltiplos hidrocistomas écrinos, ressaltando a facilidade de aplicação e ausência de cicatriz local.²⁹

Correia e colaboradores relatam dois casos de múltiplos hidrocistomas écrino tratados com toxina botulínica A. O primeiro em paciente com múltiplos hidrocistomas na região do nariz e nasolabial refratários a diversos tratamentos incluindo laser de CO₂, criocirurgia e isotretinoína oral. Foi submetida a injeções intradérmicas de toxina botulínica A totalizando 50U (1 a 3U perilesional com distância de 5mm). A paciente apresentou resolução clínica completa em cinco dias, e em seis meses não havia evidência de lesões; porém oito meses foi observada recorrência. O segundo caso era de paciente com lesões distribuídas nas regiões frontal e periorbital, que foi submetida a injeções de toxina botulínica A perilesional (1-4U) e que apresentou resposta dramática em cinco dias, mantendo-se em completa resolução clínica até 11 meses.²⁸ Woolery e Raipara também relataram bons resultados com o uso de toxina botulínica A em hidrocistomas écrinos.³⁰

Kontochristopoulos e outros autores registraram o tratamento de paciente com múltiplos hidrocistomas écrinos na região centrofacial, refratária a vários tratamentos prévios e que foi submetida a injeções de 1U de toxina botulínica perilesional na derme superficial com distância de 40mm entre as aplicações, totalizando 60U. Foram observadas melhora em sete dias e, em 14 dias, resolução completa, sem recorrência em quatro meses. Como efeito colateral houve dificuldade de sorrir apenas nos dois dias após o tratamento devido ao comprometimento dos músculos periorais, além de melhora nas rítmicas localizadas próximo às lesões.²⁸

O provável mecanismo de ação da toxina botulínica envolvido no tratamento de hidrocistoma écrino deve-se à redução de suor devido ao bloqueio químico realizado nas glândulas sudoríparas.²⁹ Dessa forma, a toxina botulínica A é nova opção de tratamento para pacientes com múltiplos hidrocistomas resistentes a outros tratamentos, com a vantagem de se tratar de procedimento simples, bem tolerado, com excelentes resultados e sem risco de cicatrizes.

PSORÍASE INVERTIDA

A psoríase invertida é forma de psoríase que acomete áreas de flexura, geralmente associada a intertrigo crônico, caracterizada por placas eritematosas com diferentes graus de infiltração, prurido e queimação local. O tratamento dessa afecção pode ser difícil e requer abordagem diferente das formas comuns dessa doença devido à sensibilidade da pele nas áreas afetadas.³¹

A toxina botulínica A pode representar opção de tratamento para a psoríase invertida por atuar tanto na junção neuroglandular reduzindo o suor local e conseqüente maceração e infecção, como também inibindo neuropeptídeos e outras substâncias responsáveis por inflamação e transmissão da dor.³²

Zanchi e colaboradores demonstraram os primeiros

resultados positivos com o uso de toxina botulínica A para psoríase invertida. Realizaram estudo em que 15 pacientes com psoríase invertida foram tratados com injeções de 2,4U de toxina botulínica A, com distância de 2,8cm entre elas, totalizando 50 ou 100U de toxina por paciente, de acordo com o tamanho da lesão. Houve melhora da extensão do eritema e da intensidade da infiltração em 87% dos pacientes, mantendo-se por 12 semanas após o tratamento, que foi bem tolerado pelos pacientes, e nenhum efeito colateral foi observado.³¹ Saber, Brassard e Brnohanian relataram o caso de paciente com psoríase invertida e hiperidrose axilar com melhora importante do quadro após uma semana de tratamento com toxina botulínica A.³³

Agindo no controle de inflamação e de substâncias envolvidas no mecanismo da psoríase invertida, a toxina botulínica A pode tornar-se nova opção em seu tratamento.

HIPERIDROSE

A hiperidrose primária ou idiopática é condição benigna de etiologia desconhecida caracterizada por transpiração excessiva em áreas específicas do corpo, geralmente palmas das mãos, plantas dos pés, axilas e, ocasionalmente, face e couro cabeludo. Trata-se de condição comum, podendo afetar até 3% da população mundial e até desencadear problemas psicológicos, sociais e ocupacionais. Até recentemente, as opções de tratamento eram ineficazes (por exemplo, sais de alumínio ou glutaraldeído), complicadas (por exemplo, a iontoforese) ou extremamente invasivas (por exemplo, excisão das glândulas sudoríparas axilares). Outras abordagens incluíam o uso de drogas sistêmicas (às vezes, com efeitos colaterais), a psicoterapia e a simpatectomia torácica.

Em 2004, o uso da toxina botulínica foi aprovado pelo FDA para tratamento de hiperidrose axilar de difícil controle.³⁴ Na técnica descrita por Del Boz et al., recomenda-se identificar a zona axilar a ser tratada pelo teste amido-iodo. Após definição dos quadrantes, aplica-se antisséptico e, para minimizar o desconforto, pode-se aplicar anestésico tópico ou injetável. São administradas 50U de toxina em cada axila por via intradérmica, com distância de um a 2cm entre as injeções de 0,1ml de toxina. A melhora clínica geralmente se desenvolve uma semana após a aplicação, que pode ser repetida com o declinar do efeito clínico.³⁵

A eficácia das injeções de toxina botulínica na hiperidrose axilar varia de dois a 24 meses. Lecouflet e colaboradores relataram que a duração do efeito das injeções aumenta com a repetição do tratamento, permitindo aos pacientes reduzir a frequência das injeções com o passar do tempo. Isso pode ser explicado pela ação da toxina botulínica que, ao bloquear a sinapse no neurônio motor, causa degeneração do axônio terminal, que cresce novamente tornando o efeito da toxina botulínica transitório; devido à repetição das injeções de toxina, porém, a regeneração do axônio terminal se torna mais lenta, permitindo efeito mais duradouro.³⁶

Apesar de a única indicação aprovada para tratamento de hiperidrose com toxina botulínica ser a hiperidrose axilar primária grave, persistente e resistente ao tratamento tópico, ultimamente outras localizações de hiperidrose vêm apresentando

sucesso com o tratamento com toxina botulínica.³⁵

A hiperidrose facial pode ser tratada de forma segura e eficaz com toxina botulínica, mas para evitar efeitos nos músculos da face, as injeções devem ser de quantidade muito pequena (0,3U) a cada um ou 2cm.³⁷ Na hiperidrose palmar, o resultado da aplicação de 100U de toxina em cada palma dura cerca de seis meses, melhorando incrivelmente a qualidade de vida dos pacientes. Injeções nas palmas das mãos podem levar a fraqueza transitória dos pequenos músculos das mãos por difusão da toxina.³⁸ O tratamento para hiperidrose plantar também se mostrou eficaz, e 100U em cada planta foram eficazes durante três meses.³⁹

O efeito anidrótico da toxina botulínica pode ser percebido de dois a quatro dias após a aplicação. Vários estudos demonstram sua eficácia em mais de 90% dos pacientes. Apesar de as glândulas apócrinas serem inervadas por fibras adrenérgicas, o tratamento com toxina botulínica também melhora o odor desagradável do suor, e o mecanismo envolvido deve ser a diminuição de ambiente favorável ao crescimento bacteriano com a redução do suor.³⁸

A toxina botulínica para tratamento de hiperidrose focal mostrou-se opção muito eficaz e segura, melhorando a qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando outros tratamentos são ineficazes.³⁸

HIPERTROFIA DO MASSETER

A hipertrofia benigna do músculo masseter é fenômeno clínico incomum de etiologia desconhecida que se caracteriza por aumento de volume na região do ângulo da mandíbula. Está ocasionalmente associado à dor facial e pode ser importante o suficiente para comprometer a estética. Várias opções de tratamento para a hipertrofia do músculo masseter têm sido relatadas. Elas abrangem desde a farmacoterapia simples até a redução cirúrgica invasiva. A aplicação de toxina botulínica do tipo A no músculo masseter é considerada modalidade menos invasiva e capaz de esculpir os ângulos da face.^{40,41}

O uso da toxina botulínica para tratamento de hipertrofia do masseter foi inicialmente descrito por Moore e Wood.⁴² Kim, Park e Park avaliaram 121 pacientes que receberam injeções de 100 a 140U de toxina botulínica no masseter e apresentaram redução da espessura do músculo observada em ultrassonografia.⁴³ Aydil e colaboradores, em estudo retrospectivo, analisaram 28 pacientes com hipertrofia do masseter, tratados seis vezes com toxina botulínica a intervalos de seis meses, e chegaram à conclusão de que a toxina foi capaz de reduzir a espessura do masseter.⁴⁴

Fedorowicz et al., em trabalho de revisão sobre a eficácia e segurança da toxina botulínica tipo A para o tratamento da hipertrofia do masseter, não identificaram qualquer estudo científico randomizado controlado que comprovasse a eficácia de injeção de toxina botulínica nesse músculo para pessoas com hipertrofia benigna do masseter.⁴⁰

Porém, diversos estudos demonstram que toxina botulínica tipo A é segura e eficaz para o tratamento da hipertrofia muscular do masseter, com resultados significativos a longo

prazo e correlação positiva entre o número de aplicações e a diminuição do volume muscular. Seu uso também foi relacionado, em alguns casos, com a diminuição da dor associada.⁴⁵

DISIDROSE

A disidrose, ou eczema disidrótico, caracteriza-se pela ocorrência de lesões vesiculares, geralmente em região palmar e/ou plantar e de caráter crônico e recidivante. Múltiplos fatores etiopatogênicos são relatados, entre eles fatores emocionais, atopia, medicamentos e contato com substâncias.

A toxina botulínica tem sido recentemente usada no tratamento da hiperidrose focal, sendo essa condição frequentemente associada à disidrose, pois age como fator agravante em quase 40% dos pacientes com eczema disidrótico de mãos. Segundo Swartling et al., a toxina botulínica A é alternativa valiosa para os pacientes com eczema disidrótico refratário ao tratamento, especialmente aqueles com hiperidrose associada ou com piora durante o verão. Ela atua como potente inibidor da liberação de acetilcolina, que induz a produção e liberação de suor. Interrompendo-se a sudorese, melhora-se o resultado e reduzem-se as recaídas.⁴⁶ Além da interrupção da sudorese, há relatos de um possível efeito antipruriginoso, o que sugere que ela não só interage com a liberação de acetilcolina, mas também de substância P.⁴⁷

Wollina et al., em estudo-piloto prospectivo, realizaram a comparação entre as mãos esquerda e direita a fim de investigar se a desnervação da glândula sudorípara por meio da toxina botulínica seria superior à terapia-padrão com corticosteroides tópicos. A melhora da disidrose foi mais importante com o uso de toxina do que com terapia tópica. O prurido e a vesiculação foram inibidos precocemente quando usada a combinação de corticosteroides e toxina botulínica.⁴⁷

A toxina botulínica age tanto na redução do suor, que é agravante da disidrose, como inibindo o sistema sensorial por efeito direto nas fibras ascendentes através da inibição de neurotransmissores, tornando-se opção terapêutica no tratamento de disidrose.

CICATRIZ HIPERTRÓFICA

As cicatrizes hipertróficas ocorrem pela deposição excessiva de fibrose e matriz extracelular, sendo desagradáveis do ponto de vista funcional e estético. A etiologia de sua formação não foi totalmente elucidada e, por isso, seu manejo clínico permanece um problema. Inúmeros tratamentos estão disponíveis, incluindo excisão cirúrgica, injeção de corticosteroides, radioterapia, terapia com laser e pressão, embora nem sempre tragam bons resultados terapêuticos.

Estudos recentes relatam que a toxina botulínica do tipo A pode inibir o crescimento de cicatrizes hipertróficas e melhorar sua aparência. Wang et al. criaram um modelo de cicatriz hipertrófica em orelha de coelho, por meio do qual constataram que a aplicação de toxina botulínica do tipo A pode inibir a formação das cicatrizes e a atividade dos fibroblastos. Isso pode reduzir significativamente a expressão e a proporção de colágeno I e III na cicatriz hipertrófica.⁴⁸ Além disso, há evidências de que

a toxina botulínica esteja envolvida na regulação do ciclo celular, diminuindo o fator de crescimento TGF- β 1, expresso em fibroblastos de cicatrizes hipertróficas.

Em estudo recente foi realizada injeção intralesional de toxina botulínica na dose de 70 a 140U por sessão, repetindo-se a aplicação em três meses, durante até nove meses. Em um ano, três dos 12 pacientes apresentaram resultado excelente, cinco obtiveram bons resultados, e quatro resultados razoáveis. A análise das lesões mostrou redução em sua periferia em todos os pacientes, além de seu achatamento. No seguimento de um ano após tratamento, não houve recorrência.⁴⁹

Apesar disso, em outro estudo recente, os autores realizaram injeção intralesional de 70 a 140U de toxina botulínica em queloides de quatro pacientes a cada dois meses durante seis meses, e não foi observada melhora clínica. A avaliação do volume da lesão realizada através de perfilmografia óptica em 3D não evidenciou mudanças após o tratamento.⁵⁰

Em estudo recente de revisão sobre tratamento de queloides, Gauglitz e colaboradores concluíram que apesar de a redução da força de tensão causada pela injeção intradérmica de toxina botulínica representar mecanismo de ação ideal para tratamento estético de cicatrizes, a eficácia clínica da toxina botulínica nessas lesões permanece incerta, necessitando de outros estudos mais aprofundados e comparativos para comprovar sua ação em cicatrizes.⁵¹

DOENÇAS NÃO DERMATOLÓGICAS COM ABORDAGEM TERAPÊUTICA AO ALCANCE DO DERMATOLOGISTA

Relatam-se a seguir patologias não dermatológicas, mas que podem ser tratadas com sucesso pelo dermatologista levando-se em conta o uso abrangente da toxina botulínica por esse especialista e sua experiência com a toxina:

ENXAQUECA

A enxaqueca representa sensação de dor decorrente da ativação da via trigeminal aferente que inerva a vasculatura das meninges e se projeta para o núcleo caudado do trigêmeo. A dor é referida em regiões extracraniais inervadas por fibras aferentes somáticas que se projetam nas regiões homólogas no núcleo caudado do trigêmeo. Essa conversão viscerosomática leva ao aparecimento da dor das fibras aferentes meníngeas para dermatômeros extracranianos. O uso da toxina botulínica nesses dermatômeros tem-se mostrado eficaz para o tratamento da enxaqueca crônica.

Em 2010, o uso da toxina botulínica A foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) para a prevenção de enxaqueca crônica, tornando-se tratamento de segunda escolha para pacientes adultos dela portadores e que não respondem à farmacoterapia. O mecanismo envolvido é a ação da toxina botulínica nos mediadores nociceptivos, tais como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, controlando a dor.⁵²

Diversos estudos randomizados, placebo-controlados têm demonstrado o uso da toxina botulínica para tratamento de enxaqueca crônica. Blumenfeld e outros autores descreveram técnica em que 155U de toxina botulínica A são distribuídas em

31 injeções de 5U, aplicando-se 5U em cada músculo corrugador, 5U no prócerus, 10U em cada lado do músculo frontal, 20U em cada músculo temporal, 15U em cada lado do occipital, 10U de cada lado da região cervical paravertebral e 15U em cada lado do músculo trapézio. Nesse trabalho, foram tratados 1.384 pacientes com enxaqueca crônica que receberam no mínimo 155U de toxina botulínica em sete músculos do pescoço e da cabeça a cada 12 semanas, cinco vezes, e o resultado foi eficácia na profilaxia da enxaqueca crônica com segurança.⁵²

Lin et al. avaliaram 98 pacientes com enxaqueca crônica que receberam 100U de toxina injetadas em 21 pontos ou 155U injetadas em 31 pontos de sete músculos da cabeça e do pescoço. Em torno de 40% dos pacientes relataram redução de 30% da enxaqueca crônica após única aplicação em 12 semanas.⁵³ Em outro trabalho, Aurora et al. evidenciaram melhora no tratamento de enxaqueca crônica com toxina botulínica em comparação ao placebo, demonstrando, também, a necessidade de manutenção do tratamento e o benefício acumulado ao longo do tempo com a profilaxia continuada.⁵⁴

Assim, concluímos que a toxina botulínica pode ser empregada no tratamento de enxaqueca crônica com resultados positivos devido a sua ação analgésica, principalmente em pacientes com dificuldade de aceitar o tratamento farmacológico ou mesmo refratários ao tratamento clínico.

BRUXISMO

É condição caracterizada pelo contato não funcional dos dentes da mandíbula e maxila gerando o ranger de dentes devido à contração repetitiva e inconsciente dos músculos masseter e temporal. O resultado é desconforto e dano à dentição. As causas são pouco definidas, mas podem envolver alteração comportamental, genética ou funcional do sistema nervoso central.

Nenhuma terapia mostrou eficácia permanente no tratamento do bruxismo. Os tratamentos atuais focam o manejo dos sintomas e prevenção de complicações, sendo aparelhos intraorais, tratamento farmacológico e comportamental os mais utilizados. Alguns estudos demonstram resultados positivos obtidos com o uso da toxina botulínica no tratamento de bruxismo, que pode ser atribuído à diminuição da intensidade da contração nos músculos de oclusão da mandíbula.⁵⁵

Alonso-Navarro e outros autores trataram 19 pacientes com diagnóstico de bruxismo severo com injeções de toxina botulínica nos músculos masseter e temporal, na dose de 25U a 40U por músculo. Esses pacientes foram acompanhados durante período que variou de seis meses a 11 anos. O resultado foi sucesso no tratamento do bruxismo com duração do efeito variando de 13 a 26 semanas.

Long e colaboradores, em trabalho de revisão sobre a eficácia da toxina botulínica no bruxismo, concluíram que injeções de toxina botulínica podem reduzir a frequência dos eventos do bruxismo, diminuir o nível da dor induzida por essa patologia e satisfazer os pacientes tratados. Em comparação com aparelhos orais, a toxina botulínica é igualmente eficaz.⁵⁶ Diante disso, a toxina botulínica torna-se opção terapêutica segura, de fácil aplicação, e com ótimos resultados no bruxismo.

DEPRESSÃO

A depressão afeta cerca de 121 milhões de pessoas no mundo, sendo muitas vezes doença incapacitante. Apesar de vários tratamentos disponíveis, em muitos casos a resposta terapêutica é insatisfatória, tornando-se condição crônica em uma parcela dos pacientes. Novas técnicas terapêuticas são necessárias para melhorar o prognóstico de transtornos depressivos.⁵⁷ Finzi e Wasserman descreveram pela primeira vez o uso de toxina botulínica para tratamento da depressão: nove entre dez pacientes tratados com toxina não apresentavam mais quadro depressivo após dois meses de tratamento, e todos os pacientes apresentaram melhora no humor.⁵⁸

Emoções negativas como raiva, medo e tristeza, que prevelem na depressão, estão associadas com a ativação dos músculos corrugador e prócerus na região glabellar da face. O tratamento da região glabellar com toxina botulínica produz mudança relativa nas expressões faciais de nervoso, tristeza e medo para expressão de felicidade, podendo impactar no emocional. Pacientes submetidos a esse tratamento relataram melhora no bem-estar emocional, além do benefício estético. O tratamento é responsável por atenuar a ativação da região límbica do cérebro causada durante contração voluntária do corrugador e do prócerus, indicando, assim, que o *feedback* da musculatura facial pode modular o processamento das emoções.⁵⁷

Em estudo randomizado e controlado, 15 pacientes com transtorno depressivo foram submetidos a injeções de toxina botulínica na região glabellar, e outros 15 a injeções de NaCl 0,9% como placebo. As mulheres receberam o total de 29U (7U no músculo prócerus, 6U na região medial dos corrugadores e 5U na região lateral dos corrugadores), e os homens, 2U a mais em cada local devido a sua massa muscular mais abundante, totalizando 39U. Foi evidenciada melhora de 47,1% dos sintomas de depressão no grupo-controle e de 9,1% no grupo placebo em seis semanas após o tratamento. Os autores afirmam que tratamento único da região glabellar com toxina botulínica está associado a alívio da depressão e que a musculatura facial não só expressa, como também regula o estado emocional.⁵⁷

Magid e colaboradores, em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, acompanharam pacientes com transtorno depressivo, submetidos a injeções de toxina botulínica (29U em mulheres e 39U em homens) e de placebo, e chegaram à conclusão de que houve melhora significativa nos sintomas de depressão dos pacientes tratados com toxina botulínica em relação ao placebo.⁵⁹ Recentemente, Wollmer et al. também demonstraram em estudo randomizado e controlado que a injeção de toxina botulínica na região glabellar produz melhoras nos sintomas de depressão e afirmaram que, embora o mecanismo de ação seja desconhecido, hipóteses associadas ao *feedback* causado pelos músculos faciais devem ser consideradas.⁶⁰

Além disso, sabe-se que os níveis de substância P estão intimamente envolvidos na patogênese da depressão. Trabalhos recentes têm relatado o efeito antidepressivo do antagonista do receptor da substância P. Guiard e colaboradores concluíram que níveis elevados de substância P no cérebro representam papel importante na fisiopatologia da depressão.⁶¹ A transmissão da

substância P também é estimulada em situações de estresse e ansiedade. Assim como a toxina botulínica é responsável por inibir a neurotransmissão da substância P, o sucesso no tratamento de depressão com toxina botulínica também pode ser explicado através desse mecanismo de ação.

Dessa forma, pode-se concluir que injeções de toxina botulínica podem ser aplicadas à região glabellar pelos dermatologistas não apenas para tratamento estético, mas também como terapêutica em pacientes depressivos, principalmente quando não respondem a tratamentos farmacológicos.

CONCLUSÃO

O presente trabalho explorou as diversas utilidades da toxina botulínica em dermatologia, que vão além da estética. Englobamos várias doenças dermatológicas que encontram na toxina botulínica opção terapêutica eficaz e diferenciada, explorando seu mecanismo de ação e resultados no longo prazo. Mediante extensa revisão bibliográfica, foi possível reunir informações fundamentais ao bom dermatologista em sua busca constante de novas opções terapêuticas para seus pacientes. ●

REFERÊNCIAS

- Shilpa PS, Kaul R, Sultana N, Bhat S. Botulinum toxin: The Midas touch. *J Nat Sci Biol Med.* 2014;5(1):8-14.
- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001;285(8):1059-70.
- Mahajam ST, Brubaker, L. Botulinum toxin: from life-threatening disease to novel medical therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):7-15.
- Scott, AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.* 1973;12(12):924-7.
- Rossolini GM, Mantegoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl 6):2-8.
- Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, Cook B, Montalvo A. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg.* 2000;26(4):371-4.
- Bess GR, Manzoni AN, Bonamigo RR, Grazziotin TC, Weber MB. Tratamento da doença de Hailey-Hailey com toxina botulínica tipo A. *An Bras Dermatol.* 2010; 84 (5): 717-22.
- Syha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(4):312-3.
- Neumeister MW, Chambers CB, Herron MS, Webb K, Wietfeldt J, Gillespie JN, et al. Botox therapy for ischemic digits. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(1):191-201.
- Iorio ML, Masden DL, and Higgins JP. Botulinum Toxin A Treatment of Raynaud's Phenomenon: A Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2012;41(4):599-603.
- Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Allegue F, Caeiro JL, Fabeiro JM, Zulaica A. Notalgia paresthetica: treatment using intradermal botulinum toxin A. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(1):74-7.
- Weinfeld PK. Successful treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol.* 2007;143(8):980-2.
- Gazerani P, Pedersen NS, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):737-45.
- Wallengren J, Bartosik J. Botulinum toxin type A for neuropathic itch. *Br J Dermatol.* 2010;163(2): 424-6.
- Maari C, Marchessault P, Bissonnette R. Treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin A: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1139-41.
- Emad MR, Emad M, Taheri P. The efficacy of intradermal injection of botulinum toxin in patients with post-herpetic neuralgia. *Iran Red Crescent Med J.* 2011 ;13(5):323-7.
- Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2010;11(12):1827-33.
- Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(10):857-64.
- Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(12):e76-9.
- Heckmann M, Heyer G, Brunner B, Plewig G. Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):617-9.
- Wollina U. Botulinum Toxin: Non-cosmetic Indications and Possible Mechanisms of Action. *J Cutan Aesthet Surg.* 2008;1(1):3-6.
- McMahon HT1, Foran P, Dolly JO, Verhage M, Wiegant VM, Nicholls DG. Tetanus toxin and botulinum toxins type A and B inhibit glutamate, gamma-aminobutyric acid aspartate and met-enkephalin release from synaptosomes. Clues to the locus of action. *J Biol Chem.* 1992;267(30):21338-43.
- Purkiss J, Welch M, Doward S, Foster K. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59(11):1403-6.

24. Borodic GE, Caruso P, Acquadro M, Chick S. Parry-Romberg syndrome vasculopathy and its treatment with botulinum toxin. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014;30(1):e22-5.
25. Lin KH, Wang SJ, Fuh JL, Chen SP. Effectiveness of botulinum toxin A in treatment of refractory erythromelalgia. *J Chin Med Assoc.* 2013;76(5):296-8.
26. Barco D, Baselga E, Alegre M, Curell R, Alomar A. Successful treatment of eccrine angiomatous hamartoma with botulinum toxin. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):241-3.
27. Correia O, Duarte AF, Barros AM, Rocha N. Multiple eccrine hidrocystomas-from diagnosis to treatment: the role of dermatoscopy and botulinum toxin. *Dermatology.* 2009;219(1):77-9.
28. Kontochristopoulos G, Markantoni V, Stefanaki C, Kanelleas A, Rigopoulos D, Gregoriou S. Multiple eccrine hidrocystomas treated with botulinum toxin A. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(1):95-6.
29. Blugerman G, Schavelzon D, D'Angelo S. Multiple eccrine hidrocystomas: a new therapeutic option with botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 2003;29(5):557-9.
30. Woolley-Lloyd H, Rajpara V, Nijhawan RI. Treatment for multiple periorbital eccrine hidrocystomas: botulinum toxin A. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(1):71-3.
31. Zanchi M, Favot F, Bizzarini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(4):431-6.
32. Eedy DJ, Johnston CF, Shaw C, Buchanan KD. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol.* 1991;96(4):434-8.
33. Saber M, Brassard D, Benohanian A. Inverse psoriasis and hyperhidrosis of the axillae responding to botulinum toxin type A. *Arch Dermatol.* 2011;147(5):629-30.
34. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. *Toxins (Basel).* 2012;4(10):913-39.
35. Del Boz J, Padilla-España L, Segura-Palacios JM. Botulinum Toxin Injection Technique for Axillary Hyperhidrosis - *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):517-8.
36. Lecoufflet M, Leux C, Fenot M, Célerier P, Maillard H. Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):960-4.
37. Komericki P, Ardjomand N. Hyperhidrosis of face and scalp: repeated successful treatment with botulinum toxin type A. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(2):201-2.
38. Campanati A, Bernardini ML, Gesuita R, Offidani A. Plantar focal idiopathic hyperhidrosis and botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Dermatol.* 2007;17(1):52-4.
39. Läuchli S, Burg G. Treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin A. *Skin Therapy Lett.* 2003;8(7):1-4.
40. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;9:CD007510.
41. Almeida AT. Tratamento da hipertrofia do masseter. In: Hexsel, Doris, Almeida, Ada Trindade, editores. *Uso cosmético da toxina botulínica.* Porto Alegre: Editora AGE; 2002. p. 185-7.
42. Moore AP, Wood GD. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32(1):26-8.
43. Kim NH, Park RH, Park JB. Botulinum toxin type A for the treatment of hypertrophy of the masseter muscle. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(6):1693-705.
44. Aydil B, Başaran B, Unsaler S, Süoğlu Y. [The use of botulinum toxin type A in masseteric muscle hypertrophy: long-term effects and lasting improvement]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2012;22(5):249-53.
45. Rijdsdijk BA, van ES RJ, Zonneveld FW, Steenks MH, Koole R. Botulinum toxin type A treatment of cosmetically disturbing masseteric hypertrophy. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1998;142(10):529-32.
46. Swartling C, Naver H, Lindberg M, Anveden I. Treatment of dyshidrotic hand dermatitis with intradermal botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):667-71.
47. Wollina U, Karamfilov T. Adjuvant botulinum toxin A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(1):40-2.
48. Wang L, Tai NZ, Fan ZH. Effect of botulinum toxin type A injection on hypertrophic scar in rabbit ear model. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2009;25(4):284-7.
49. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(5):275e-277e.
50. Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, Pavicic T, Ruzicka T, Schaubert J. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. *Skin Pharmacol Physiol.* 2012;25(6):313-8.
51. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:103-14.
52. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache.* 2010;50(9):1406-18.
53. Lin KH, Chen SP, Fuh JL, Wang YF, Wang SJ. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(1):10-5.
54. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(1):61-70.
55. Lee SJ, McCall WD Jr, Kim YK, Chung SC, Chung JW. Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(1):16-23.
56. Long H, Liao Z, Wang Y, Liao L, Lai W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *Int Dent J.* 2012;62(1):1-5.
57. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2012;46(5):574-81.
58. Finzi E, Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. *Dermatol Surg.* 2006;32(5):645-9; discussion 649-50.
59. Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Kruger TH, et al. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin a: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(8):837-44.
60. Wollmer MA, Kalak N, Jung S, de Boer C, Magid M, Reichenberg JS, et al. Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. *Front Psychiatry.* 2014;5:36.
61. Guiard BP, Guilloux JP, Reperant C, Hunt SP, Toth M, Gardier AM. Substance P neurokinin 1 receptor activation within the dorsal raphe nucleus controls serotonin release in the mouse frontal cortex. *Mol Pharmacol.* 2007;72(6):1411-8.

Diagnóstico por imagem

Autor:

Andrea Pizarro Leverone¹
Bernardo Kawa Kac²
Clarissa Canella³
Claudia Fernanda Dias Souza⁴
Olga Milena Zarco Suarez⁴
Fabiana Palmieri Zarur⁴

¹ Professora do Centro de Estudos da Unha do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Patologista associado do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Mestre em Radiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ); Médica Radiologista da Clínica de Diagnóstico por Imagem e da Casa de Saúde São José – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Pós-graduanda de Dermatologia do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (IDPRDA/SCMRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Claudia Fernanda Dias Souza
Rua do Catete, 310/1106 – Catete
22220-002 - Rio de Janeiro – RJ
E-mail: cfdsouza.rj@gmail.com

Data de recebimento: 21/07/2013

Data de aprovação: 01/04/2014

Trabalho realizado no Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos – Guarulhos (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

Tratamento cirúrgico do tumor glômico subungueal orientado pela ultrassonografia doppler

Surgical treatment of the subungual glomus tumor guided by Doppler ultrasonography

RESUMO

O tumor glômico subungueal é uma neoplasia benigna de células glômicas sendo caracterizado clinicamente por dor paroxística e hipersensibilidade ao frio, o que gera prejuízo funcional ao paciente. O diagnóstico é baseado na anamnese e exame físico, podendo ser melhor orientado com base no estudo radiológico, com o ultrassom e doppler. Demonstramos os aspectos clínicos e ultrassonográficos de um caso, descrevendo o procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: tumor glômico; ultrassonografia doppler em cores; procedimentos cirúrgicos ambulatoriais.

ABSTRACT

The subungual glomus tumor is a benign neoplasia of glomus cells and is clinically characterized by paroxysmal pain and hypersensitivity to cold, which causes functional impairment to patients. Diagnosis is based on history and physical examination, and can be better guided based on radiologic study – with ultrasound and Doppler. The authors demonstrate clinical and ultrasonographic aspects of a case, describing the surgical procedure.

Keywords: glomus tumor; ultrasonography, doppler, color; ambulatory surgical procedures.

INTRODUÇÃO

Na dermatologia, o diagnóstico das lesões é essencialmente clínico. Entretanto, para o diagnóstico de lesões subungueais como tumores glômicos, exostoses, pseudocistos mucoides e fibroqueratomas, se faz necessária uma avaliação complementar por métodos de imagem. Além de identificar a alteração, é possível avaliar o tamanho exato e a localização precisa destes tumores no pré operatório. A ultrassonografia é um método não invasivo e, nas mãos de um operador habilidoso, pode descrever tumores tão pequenos quanto 3 mm.

RELATO DE CASO

Uma paciente feminina, 38 anos, branca, do lar, procedente de Nova Iguaçu-RJ, apresentou-se à consulta relatando dor no primeiro quirodáctilo esquerdo há cerca de 3 anos, com sensação de choque ao contato com baixas

temperaturas e trauma local. Referiu piora progressiva, negando comorbidades ou história familiar. Ao exame físico, observou-se eritroníquia, de cerca de 3 mm e limites pouco definidos na região central da lâmina ungueal, melhor visualizada à dermatoscopia (Figura 1). O teste de punctura com agulha gerou desconforto local.

Foi aventada a hipótese clínica de tumor glômico e solicitada ultrassonografia, a qual revelou correspondência entre o local do sintoma álgico e a lesão observada. O exame demonstrou imagem nodular, hipocogênica, de contornos bem definidos (Figura 2) e hipervascularizada ao *power Doppler*, (Figura 2) ocupando o leito ungueal medial e causando remodelamento ósseo da falange distal subjacente.

Procedeu-se à exérese da lesão através de incisão longitudinal na placa ungueal, (Figuras 3 e 4) com recolocação e sutura da mesma. O laudo histopatológico revelou proliferação de células arredondadas perivasculares, com citoplasma eosinofílico e núcleo central vesiculoso, com diagnóstico conclusivo de tumor glômico. (Figura 5)

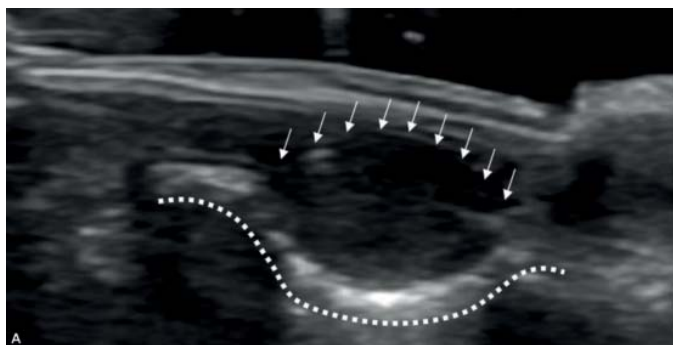


FIGURA 1: Ultrassonografia - Exame realizado no plano sagital, modo B, com sonda de 18 MHz, demonstrou imagem nodular, hipocogênica, de contornos bem definidos (setas) no leito ungueal medial, determinando remodelamento ósseo da falange distal subjacente (linha pontilhada).

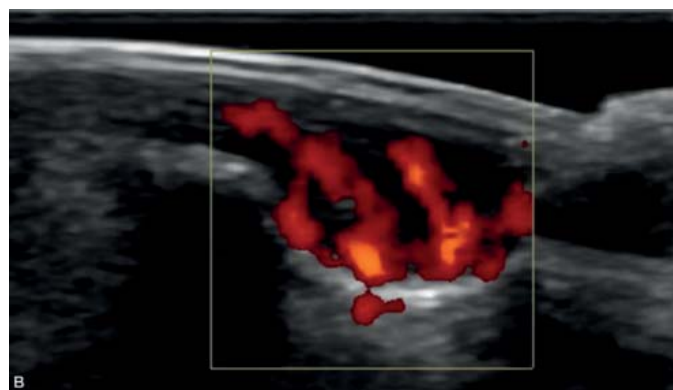


FIGURA 2: Figura 2 - Estudo com power Doppler - Sinais de hipervascularização (em vermelho) da lesão.



FIGURA 3: Dermatoscopia intra-operatória - Tumoração eritemato-azulada com cerca de 3mm, melhor visualizada com a exposição do leito ungueal.



FIGURA 4: Tratamento cirúrgico - Exérese simples da lesão.

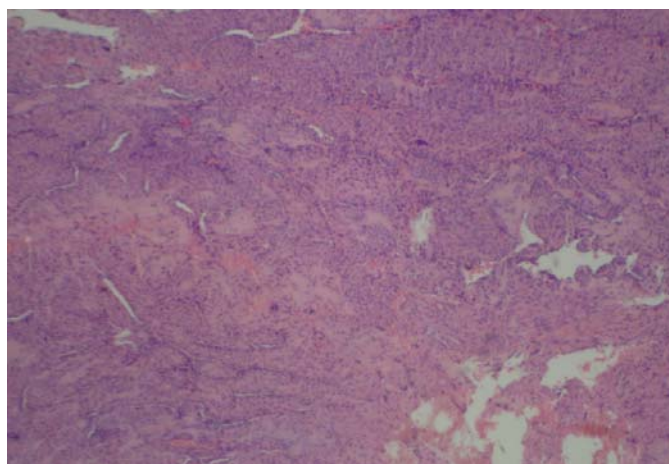


FIGURA 5: Patologia - Proliferação de células arredondadas perivasculares, com citoplasma eosinofílico, compatível com tumor glômico.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os tumores glômicos são neoplasias benignas de células glômicas derivadas dos corpos glômicos neuro-mioarteriais. Em cerca de 75% dos casos localizam-se nas mãos, principalmente na região subungueal, onde os cor-

pos glômicos encontram-se em maiores concentrações.^{1,2} Ocorrem em qualquer faixa etária e são raros, representando 1% a 5% de todos os tumores da mão.² As lesões múltiplas são infrequentes (2-3%), sendo mais comuns em crianças.³

Na maioria das vezes apresentam-se clinicamente com a tríade clássica de: dor paroxística, hipersensibilidade às alterações de temperatura e sensibilidade local. O exame físico revela lesões eritemato-azuladas de pequenas dimensões, medindo de 3 a 10 milímetros de diâmetro. No entanto, por estarem localizados sob a placa ungueal, é difícil detectar o tamanho e localização

exatos sendo, às vezes, incorretamente diagnosticados.^{3,5}

A ultrassonografia é uma ferramenta útil para o diagnóstico e localização pré operatória do tumor, o que facilita o ato cirúrgico e diminui as taxas de recorrência, sendo o método de escolha atualmente para a avaliação das lesões que acometem o leito e placa ungueais. Outra função deste exame é afastar os diagnósticos diferenciais, como por exemplo os cistos de inclusão epidérmicos e mucosos, que são lesões císticas avasculares, ou seja, sem fluxo ao Doppler e que geralmente não apresentam remodelamento ósseo adjacente.^{2,4,5} ●

REFERÊNCIAS

1. Song M, Ko HC, Kwon KS, Kim MB. Surgical Treatment of Subungual Glomus Tumor: A Unique and Simple Method. *Dermatol Surg* 2009; 35:786-91.
2. Gencoglan G, Dereli T, Kazandi A. Subungual glomus tumor: surgical and histopathologic evaluation. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 2011; 30(1): 72-4.
3. Montandon C et al. Tumores glômicos subungueais: achados de imagem. *Radiol Bras*. 2009; 42(6):371-4.
4. Takemura M, Fujii N, Tanaka T. Subungual glomus tumor diagnosis based on imaging. *J Dermatol*. 2006; 3(6): 389-93.
5. Fornage BD. Glomus tumors in the fingers: diagnosis with US. *Radiology*. 1988; 167(1):183-5.

Tratamento cirúrgico da inversão labial do envelhecimento

Surgical treatment of the aging reversal lip

Autores:

Heliane Sanae Suzuki¹
 Gabriela Bestani Seidel¹
 Vanessa Cristina Soares¹
 Themis Hepp¹
 Karin Helmer²

¹ Médica dermatologista em consultório particular – Curitiba (PR), Brasil.

² Colaboradora do Ambulatório de Cosmiatria do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Heliane Sanae Suzuki
 R. Desembargador Otávio do Amaral, 717
 80730-400 – Curitiba – PR
 E-mail: helianesuzuki@yahoo.com.br

Data de recebimento: 10/01/2014

Data de aprovação: 10/07/2014

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.
 Conflito de Interesses: Nenhum

RESUMO

Um dos sinais do envelhecimento perioral é o alongamento do lábio superior seguido de flacidez perioral que ocasiona a queda do ângulo da boca. São descritas várias técnicas de rejuvenescimento perioral, tais como preenchimentos e técnicas ablativas, observando, porém, que a inversão labial não costuma melhorar totalmente com essas modalidades de tratamento. Relatam-se três casos de queda do ângulo da boca corrigidos cirurgicamente por técnica simples, mas pouco utilizada, que apresenta resultados estéticos satisfatórios.

Palavras-chave: boca; envelhecimento; cirurgia plástica.

ABSTRACT

One of the signs of perioral aging is the lengthening of the upper lip followed by perioral sagging that leads to the depressed angle of the mouth. Various perioral rejuvenation techniques – such as the use of fillers and ablative techniques – are described, however the inversion of the lip does not usually fully improve with those treatment modalities. The authors describe three patients with depressed angles of the mouth that were surgically corrected through a simple, however little used technique, which produces satisfactory aesthetic results.

Keywords: mouth; aging; surgery, plastic.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento facial, particularmente evidente na área perioral, é resultante de modificações da pele, do tecido subcutâneo, da musculatura e dos ossos.¹⁻⁵ No terço inferior da face resulta no alongamento do lábio superior seguido de flacidez perioral e consequente queda do ângulo da boca,¹ o que pode ser chamado de boca carrancuda, estando associada à formação das linhas de marionete.² A boca jovem esteticamente ideal se assemelha ao formato de um diamante em losango, cujos contornos suaves se prolongam entre as comissuras, com o arco do cupido saliente e filtro bem demarcado.² Com a idade, porém, a perda da curvatura e queda da comissura labial provocam aparência senil e entristecida.²

Dentre as técnicas de rejuvenescimento perioral podem ser destacados: injeções de preenchedores, como o ácido hialurônico, que reconstituem o volume labial e amenizam os sulcos; a dermoabrasão e os *peelings* profundos, que suavizam as ríntides; e a aplicação de toxina botulínica. A melhora do aspecto carrancudo e entristecido da boca, contudo, geralmente não é completamente atingida com essas modalidades.^{2,3}

Serão relatados três casos de pacientes submetidas à correção cirúrgica de queda das comissuras labiais com técnica cirúrgica simples pouco utilizada que, entretanto, apresenta resultados estéticos satisfatórios.

MÉTODOS

A correção da boca carrancuda é realizada com a retirada da pele excedente em forma de um triângulo conforme a figura 1. A base do triângulo (pontos A-C) deve ser demarcada sobre a linha de marionete, iniciando-se no limite da pele com a semimucosa do lábio superior, tomando-se o cuidado de não ultrapassar o limite inferior desse sulco. Após avaliação de quanto e onde é necessário elevar o canto da boca para um bom resultado estético, realiza-se a marcação do ponto B, ápice do triângulo. Ligam-se os pontos finais da base A e C ao ponto B. É realizada exérese da pele da área demarcada seguida de hemostasia com cautério e sutura com pontos simples com mononáilon 5.0, iniciando-se no ponto B com a base do triângulo, no ponto em que se deseja maior elevação, sem necessidade de descolamento da pele.

Como cuidados pós-operatórios, as pacientes foram orientadas a restringir o movimento da boca nas primeiras 24 horas. Os pontos foram retirados em sete dias, tendo sido prescrito o uso de fita adesiva microporada sobre a cicatriz durante 30 dias.

RESULTADOS

Relatamos três casos de correção cirúrgica de boca carrancuda pela técnica descrita. A paciente 1 com 47 anos de idade, a paciente 2 com 45 anos, e a paciente 3 com 58 anos. A figura 2 retrata o aspecto pré-operatório e o 14^o dia após o procedimento com resultado estético satisfatório tanto pela avaliação médica quanto das pacientes. Após 2 anos de seguimento, as pacientes referiram satisfação com bom resultado alcançado com a cirurgia.

DISCUSSÃO

O envelhecimento perioral é causado por um conjunto de fatores como degeneração do colágeno, atrofia da musculatura facial e absorção óssea maxilar e mandibular.^{1,3,4} Além disso, o movimento repetido da musculatura da expressão facial associado aos efeitos da fotoexposição contribui para alterações presentes na senilidade.¹

São descritas na literatura algumas formas de correção cirúrgica da queda do ângulo da boca.¹⁻³ Nos casos relatados utilizamos a técnica de Fereydoun Don Parsa et al. Esses autores classificaram pacientes com inversão labial da seguinte forma: tipo I – aqueles que apresentam apenas queda das comissuras labiais; e tipo II – quando, além da queda das comissuras labiais, há formação das linhas de marionete. Pacientes do tipo I são tra-



FIGURA 1: A correção da inversão labial do envelhecimento é realizada com a retirada da pele excedente em forma de triângulo, conforme desenhado



FIGURA 2: Pré-operatório e o 14o dia do pós-operatório com resultado estético satisfatório tanto pela avaliação médica quanto das pacientes

tadas com excisão triangular adjacente ao vermelhão do lábio superior. Naquelas do tipo II é realizada excisão que se alonga acompanhando as linhas de marionete, com intuito de também as corrigir. Como as pacientes em questão não apresentavam envelhecimento acentuado, optou-se pela técnica tipo I.²

A principal complicação descrita no pós-operatório é a formação de cicatrizes aparentes, algumas vezes hipertróficas.^{2,3} Na maioria dos casos, porém, há melhora importante após algumas semanas de seguimento. As pacientes aqui focalizadas apresentaram cicatrização normal com cicatriz quase inaparente.

CONCLUSÕES

A boca carrancuda torna a expressão facial pesada e em muitos casos não pode ser corrigida apenas com procedimentos menos invasivos, havendo necessidade de intervenção cirúrgica que, como nos casos relatados, se mostra eficaz, segura para execução ambulatorial, e com ótimos resultados estéticos para correção de casos de inversão labial do envelhecimento. ●

REFERÊNCIAS

1. Marques A, Brenda E. Lifting of the upper lip using a single extensive incision. *Br J Plast Surg*. 1994;47(1):50-3.
2. Parsa FD, Parsa NN, Murarin D. Surgical correction of the Frowning Mouth. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(2):667-76.
3. Aiache AE. Rejuvenation of the perioral area. *Dermatol Clin*. 1997;15(4):665-72.
4. Sullivan PK, Hoy EA, Mehan V, Singer DP. An anatomical evaluation and surgical approach to the perioral mound and facial rejuvenation. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(4):1333-40.
5. Paixão MP, Montedonio J, Queiroz-Filho W, Pouza CET, Almeida AEF. Lifting de lábio superior associado à dermoabrasão mecânica. *Surg Cosmet Dermatol*; 2011;3(3):249-53.

Dermatofibromas eruptivos múltiplos associados a lúpus eritematoso sistêmico: relato de caso e breve revisão da literatura

Multiple eruptive dermatofibromas associated with systemic lupus erythematosus: a case report and brief literature review

RESUMO

O dermatofibroma solitário ou histiocitoma fibroso benigno superficial é tumor comum que surge nos membros inferiores de mulheres jovens. Dermatofibromas eruptivos múltiplos constituem rara apresentação de dermatofibromas (0,3%), frequentemente associada com doenças subjacentes. São definidos pela presença de 15 ou mais lesões ou surgimento de cinco a oito tumores em período inferior a quatro meses. No PubMed/Medline, até o momento, há cerca de 40 casos publicados de dermatofibromas eruptivos múltiplos relacionados a doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, hepatite C, Aids e uso de imunossupressores. Os autores relatam um caso em que o surgimento de dermatofibromas eruptivos múltiplos precedeu em 20 anos a instalação de lúpus eritematoso sistêmico.

Palavras-chave: histiocitoma fibroso benigno; lúpus eritematoso sistêmico; imunossupressores.

ABSTRACT

The solitary dermatofibroma or benign superficial fibrous histiocytoma is a common tumor that arises in the lower limbs of young women. Multiple eruptive dermatofibromas constitute a rare presentation of dermatofibromas (0.3%), often associated with underlying diseases. They are defined by the presence of 15 or more lesions or the appearance of five to eight tumors within less than four months. On PubMed/MEDLINE, to date, there are about 40 published cases of multiple eruptive dermatofibromas related to systemic diseases such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, hepatitis C, AIDS and the use of immunosuppressants. The authors report a case where the emergence of multiple eruptive dermatofibromas preceded the onset of systemic lupus erythematosus by 20 years.

Keywords: histiocytoma, benign fibrous; lupus erythematosus, systemic; immunosuppressive agents.

INTRODUÇÃO

Dermatofibromas solitários ou histiocitomas fibrosos benignos superficiais são tumorações fibro-histiocitárias dérmicas benignas e comuns que se apresentam como pápulas ou nódulos de coloração eritemato-acastanhada, únicas ou em pequeno número, e em geral assintomáticas. O diagnóstico é clínico e histopatológico, e o tratamento é cirúrgico, recomendado apenas por razões estéticas e se houver sintomas, o que é incomum.¹ A etiologia é desconhecida, a localização tem predileção pelos membros inferiores, e não há associação com doenças sistêmicas.¹

Relato de caso

Autores:

Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes¹
Grazielle Áquila de Souza Brandão²
Talita Suzany Siqueira dos Santos³

- ¹ Dermatologista e sanitarista. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); professora de Saúde e Comunidade, Patologia Médica e Cirurgia do Aparelho Tegumentar da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) – Petrolina (PE), Brasil.
- ² Acadêmica de medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) – Petrolina (PE), Brasil.
- ³ Médica residente em dermatologia, Universidade Federal de Alagoas – Maceió (AL), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Tânia Rita Moreno de Oliveira Fernandes
Av. José de Sá Maniçoba, S/N – Centro
56304-917 – Petrolina – PE
E-mail: trmofernandes@gmail.com

Data de recebimento: 21/06/2014
Data de aprovação: 05/09/2014

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

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

Dermatofibromas eruptivos múltiplos (DEM) constituem uma variante que ocorre em 0,3% dos pacientes, com presença de 15 ou mais lesões, ou surgimento de cinco a oito tumores em período inferior a quatro meses.¹ As lesões são geralmente dolorosas e generalizadas, e têm sido associadas com doenças autoimunes, drogas imunossupressoras e alterações hormonais.² Muitos desses pacientes apresentam alteração de seu estado imunológico, mais comumente Aids e lúpus eritematoso sistêmico (LES);^{3,4} entretanto, outras desordens imunológicas (dermatomiosite, síndrome de Sjögren, hepatite C) ou mieloproliferativas (linfomas cutâneos de células T) podem estar associadas aos DEM.⁴ Além disso, agentes antirretrovirais, drogas imunobiológicas (efalizumab) e fator de necrose antitumoral alfa também podem estar envolvidos. Portanto, o surgimento desse tipo de entidade deve suscitar a investigação de doença subjacente. Na literatura científica foram descritos vários subtipos histológicos de dermatofibromas, mas em geral os DEM se apresentam histologicamente, como lesões pobremente circunscritas, exibindo hiperplasia da epiderme, proeminentes feixes de colágeno e difusa proliferação de fibrócitos.⁵ Tratase de relato de caso que desenvolveu DEM 20 anos antes do diagnóstico de LES.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 47 anos, parda, natural e procedente de Juazeiro (BA), relata o surgimento de aproximadamente cinco lesões nódulo-eritemato-acastanhadas em membros inferiores (MMII), há 25 anos, negando histórico de sintomas locais ou sistêmicos e uso de medicamentos. Seguiu-se o surgimento gradual de outras lesões com igual característica, em MMII, membros superiores (MMSS) e abdômen, que continuam a aparecer até o presente momento.

Há cinco anos, apresentando febre de curso prolongado por aproximadamente 60 dias, poliartralgia, edema em articulações de mãos e pés, mialgias, inapetência, dor retroesternal e alopecia difusa, procurou o Serviço de Reumatologia.

Os exames laboratoriais revelaram: FAN 1: 1500 (padrão nuclear pontilhado fino); hemograma: Hb 10,7, leucócitos 8.000/ml, plaquetas 435.000; alfa-1 glicoproteína ácida 241 (N = até 117); alfa-1 antitripsina 282 (N = até 174); antiDNA nativo 1:10 (N = não reagente); VHS 52mm (na primeira hora); ecocardiograma: derrame pericárdico pequeno, com cavidades cardíacas e função diastólica normais; funções hepática e renal normais; PPD negativo.

Concretizado o diagnóstico de LES, a paciente foi medicada com meloxicam 15mg/dia, famotidina 30mg/dia, difosfato de cloroquina 200mg/dia, prednisona 20mg/dia e metotrexato 10mg/semana, evoluindo com desaparecimento da febre e melhora progressiva dos sintomas.

Dois anos após o surgimento do quadro sistêmico, procurou o Serviço de Dermatologia, por apresentar aumento significativo dos nódulos acastanhados, agora em número superior a 40, com predomínio em MMII, MMSS e abdômen (Figuras 1 a 3). A biópsia de uma das lesões, caracterizou dermatofibroma. (Figura 4).



FIGURA 1: Presença de múltiplos dermatofibromas em MMII



FIGURA 2: Em detalhe: aspecto clínico dos dermatofibromas



FIGURA 3: Presença de dermatofibromas em MII e em abdômen

Apresentava na ocasião FAN 1:1280, eletroforese de proteínas e ecocardiograma normais, encontrando-se em uso de meloxicam, famotidina e deflazacorte 6mg/dia.

Mantem-se, até o presente momento, acompanhada pelas clínicas de Reumatologia e Dermatologia, apresentando diminuição do FAN (1:320) e confirmando assim o controle do comprometimento sistêmico. Apresenta, no entanto, aumento progressivo dos DEM. Tendo sido esclarecida em relação à benignidade dos tumores, optou por não os retirar.

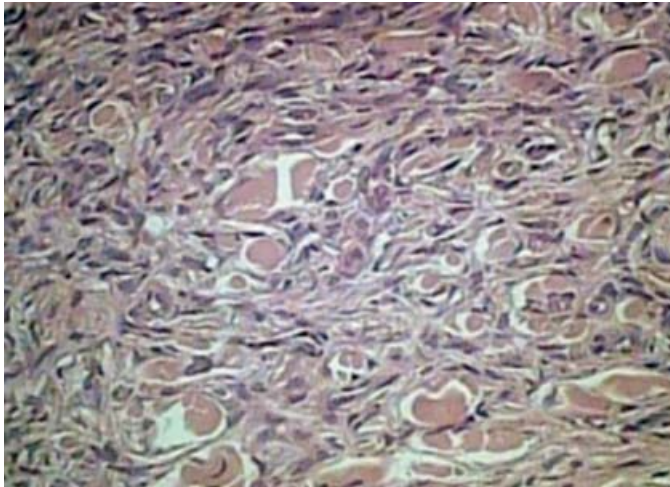


FIGURA 4: Histopatológico : coloração HE:Proliferação de células fusiformes, fibrohistiocitárias em permeio às fibras colágenas da derme reticular

DISCUSSÃO

DEM foram associados a diversas comorbidades (56%)⁴ e doenças autoimunes tratadas com imunossuppressores, especialmente LES (46%), infecção pelo HIV, colite ulcerativa, pênfigo vulgar, leucemia mieloide aguda e transplantes de órgãos, casos familiares e congênitos.⁵ Ocorre mais em pacientes do sexo feminino, o que talvez se explique pela ocorrência de doenças autoi-

munes, em especial LES, predominantemente em mulheres.

Histologicamente caracteriza-se por proliferação na derme de células fusiformes não encapsuladas com a periferia composta de feixes de colágeno. A epiderme sobrejacente apresenta-se acantótica e com hiperpigmentação da camada basal. É comum a presença de infiltrado inflamatório linfocitário.⁶

Nesse caso, a paciente foi diagnosticada com o DEM 20 anos após seu surgimento e, nesse intercurso, foi diagnosticada como LES pela presença de alopecia não cicatricial, artrite de duas ou mais articulações periféricas, serosite, FAN e antiDNA positivos, preenchendo, portanto, cinco dos critérios propostos pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics que, em 2012, definiu novos critérios de classificação para LES, fundamentando o diagnóstico na presença de quatro dos 17 relacionados, sendo pelo menos um critério clínico e um imunológico, ou biópsia renal compatível com nefrite lúpica associada a FAN ou antiDNA positivos.⁷

Mais de 80% dos casos de DFM são mediados imunologicamente,³ inclusive manifestam-se clinicamente antes mesmo do diagnóstico de patologias subjacentes. Alguns pacientes desenvolveram DFM após início do uso de imunossupressor, ou aumento de sua dose, o que sugere tratar-se de processo reativo e não simples neoplasia benigna, e permite estabelecer uma relação causal entre medicação e o desenvolvimento dos DEM,⁸ o que pode justificar o aumento progressivo dessas lesões nessa paciente.

QUADRO 1: Relatos de casos da literatura - Doenças subjacentes e dermatofibromas segundo autores e datas

Autores/data	Distribuição das lesões	Idade/sexo	Doença subjacente
Taborda ML, Buffon RB, Bonamigo RR. 2007	Abdômen e MMII	62 anos/M	Hepatite C
Pinto-Almeida T, Caetano M, Alves R, Selores M. 2013	MID (coxa) Tronco, MMSS e MMII	12 anos/F 42 anos/F	Congênitos Síndrome de Sjogren
García-Millán C. 2007	MMII (coxas) Abdômen e MMII	35 anos/F 45 anos/F	Aids Aids, hepatite C, carcinoma hepatocelular LES
Massone C, Parodi A, Virno G, Rebora A. 2002	Tronco, MMSS e MMII	46 anos/F	
Huang PY, Chu CY, Hsiao CH. 2007	MSE e MMII	28 anos/F	Dermatomiosite
Kimura Y, Kaneko T, Akasaka E, Nakajima K, Aizu T, Nakano H. 2010	Região glútea e MMII	32 anos/F	Tireoidite de Hashimoto e miastenia Gravis
Alexandrescu DT, Wiernik PH. 2005	MMSS e MMII	52 anos/M	Leucemia mieloide crônica
accaria E, Rebora A, Rongioletti F. 2008	MMII Tronco	62 anos/F 47 anos/F	Síndrome De Sèzary Mieloma múltiplo, após transplante de medula óssea

Apesar de sua patogênese permanecer desconhecida, evidências recentes demonstram a existência de vários fatores de crescimento de fibroblastos derivados de mastócitos em pacientes com LES e DEM.⁹

Yamamoto demonstrou aumento do número de mastócitos tanto no dermatofibroma solitário quanto no DEM. Mastócitos são células ricas em citocinas que podem afetar fibroblastos, queratinócitos ou células T e, possivelmente, induzir várias alterações histopatológicas, incluindo acantose da epiderme, melanose basal e o desencadeamento do processo de fibrose. Nos dermatofibromas solitários e naqueles em regressão espontânea, o número dessas células é inferior ao das referentes ao DEM.⁹ A imuno-histoquímica mostra positividade para anticorpos contra fator XIIIa, vimentina e actina. O fator transformador de crescimento beta (TGF- β) pode ser um gatilho da fibrose.¹⁰

CONCLUSÃO

Relatamos o caso de paciente com DEM, iniciado 20 anos antes do surgimento de LES; não encontramos na literatura, da qual apresentamos uma síntese de revisão (Quadro 1), casos precedendo em tantos anos o diagnóstico de alguma doença de base. ●

REFERÊNCIAS

1. Pinto-Almeida T, Caetano M, Alves R, Selores M. Congenital multiple clustered dermatofibroma and multiple eruptive dermatofibromas--unusual presentations of a common entity. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6 Suppl 1):S63-6.
2. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Role of mast cells in dermatofibroma: recent viewpoints into the pathogenesis. *Eur J Dermatol.* 2003;13(5):419-23.
3. Taborda ML, Buffon RB, Bonamigo RR. Dermatofibromas eruptivos múltiplos e infecção pelo HCV tratada com Interferon. *Revista da AMRIGS.* 2006;50(4):334-6.
4. Niiyama S, Katsuoka K, Happel R, Hoffmann R. Multiple eruptive dermatofibromas: a review of the literature. *Acta Dermato Venereol.* 2002;82(4):241-4.
5. Newman DM, Walter JB. Multiple dermatofibromas in patients with systemic lupus erythematosus on immunosuppressive therapy. *N Engl J Med.* 1973;289(160):842-3.
6. Bittencourt MJS, Miranda MFR, Parijós AM, Mesquita LB. Dermatofibroma sob pigmento preto de tatuagem: relato de um caso. *An Bras Dermatol.* 2013;88(4):625-7.
7. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
8. García-Millán C1, Aldanondo I, Fernández-Lorente M, Carrillo R, Jaén P. Multiple Eruptive Dermatofibromas in 2 Patients Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(10):702-6.
9. Zaccaria E, Reborja A, Rongioletti F. Multiple eruptive dermatofibromas and immunosuppression: report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2008;47(7):723-7.
10. Gencoglan G, Karaarslan IK, Dereli T, Kazandi AC. Dermatofibroma on the palmar surface of the hand. *Skinmed.* 2008;7(1):41-3.

Síndrome de Gorlin Goltz: relato de um caso exuberante

Gorlin-Goltz syndrome: report of an exuberant case

RESUMO

A síndrome do nevo basocelular, também conhecida como síndrome de Gorlin Goltz, é doença autossômica dominante que se apresenta com o desenvolvimento de carcinomas basocelulares em pacientes jovens entre outros achados clínicos e radiológicos. Como essa síndrome tende a ser doença sistêmica, o melhor entendimento a seu respeito pelas diversas especialidades médicas é importante para o diagnóstico precoce, permitindo tratamento e prevenção secundária adequados. No caso descrito, apresentamos um paciente adulto com múltiplos carcinomas basocelulares exuberantes difusos pelo corpo há 10 anos.

Palavras-chave: síndrome do nevo basocelular; carcinoma basocelular; cisto epidérmico

ABSTRACT

The basal cell nevus syndrome – also known as Gorlin-Goltz syndrome – is an autosomal dominant disorder that occurs with the development of basal cell carcinomas in young patients and other clinical and radiological findings. As this syndrome tends to be a systemic disease, a better understanding of it by the various medical specialties is important for early diagnosis, allowing appropriate treatment and secondary prevention. In the present case, the authors describe an adult patient with multiple exuberant basal cell carcinomas having spread through the body over 10 years.

Keywords: basal cell nevus syndrome; carcinoma, basal cell; epidermal cyst

INTRODUÇÃO

Síndrome do Gorlin Goltz ou síndrome do nevo basocelular é doença autossômica dominante que se caracteriza pelo aparecimento precoce de tumores basocelulares, podendo apresentar também outras anormalidades fenotípicas, como, por exemplo, depressões puntiformes palmoplantares, cistos odontogênicos de mandíbula, anormalidades nos arcos costais.¹

As lesões cutâneas de carcinoma basocelular (CBC) assim como outras alterações na pele podem estar presentes desde o nascimento ou desenvolver-se na infância, sendo, entretanto, mais frequente seu surgimento entre a puberdade e os 35 anos de idade. O número e o tipo de lesões podem variar dentro de uma mesma família, e há forte diferença entre as manifestações clínicas nas populações negra e branca.^{1,2}

Em muitos casos, as lesões cutâneas de CBC podem lembrar nevos ou fibromas, e seu real diagnóstico às vezes pode ser suscitado apenas com uma boa história clínica, história familiar e outros aspectos clínicos e físicos associados ao paciente.

Relato de caso

Autores:

Lidicie Natalia Braga de Oliveira¹
Fernanda Tolstoy²
Dolival Lobão³

¹ Fellow em dermatologia oncológica no Instituto Nacional do Câncer (Inca) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Dermatologista do Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Chefe do Serviço de Dermatologia Oncológica do Instituto Nacional do Câncer (Inca) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

INCA – Instituto Nacional do Câncer
Serviço de Dermatologia Oncológica
A/C. Dra. Lislaine Bomm
Praça Cruz Vermelha, 23 – Centro
20230-130 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: lislainebomm@gmail.com

Data de recebimento: 13/01/2014
Data de aprovação: 01/04/2014

Trabalho realizado no Instituto Nacional do Câncer (Inca) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 39 anos, branco, natural e procedente da Bahia, agricultor, encaminhado ao Instituto Nacional do Câncer (INCA) com queixa do surgimento de lesões tumorais difusas pelo corpo, de crescimento progressivo há aproximadamente 20 anos. Relatava exérese prévia de algumas lesões e negava tanto história familiar semelhante quanto outras comorbidades.

Ao exame dermatológico apresentava múltiplas lesões tumorais na face (Figura 1), tronco e membros superiores, algumas ulceradas, sugestivas de carcinoma basocelular (CBC), além de lesões nódulo-císticas difusas pelo dorso e membros superiores (Figura 2: A, B e C). Apresentava também *pittings* palmares em grande número. Ausência de *deficit* cognitivo ou alterações neurológicas (Figura 3).

Durante a investigação foi solicitada tomografia de crânio e face, que apresentou espessamento cutâneo de aspecto exofítico, com infiltração das fossas lacrimais, região malar e lábio superior; ectasia do sistema ventricular supratentorial; extensa calcificação da foice e do tentório; múltiplas formações expansivas líticas de aspecto insuflativo, esparsas na maxila e mandíbula, compatíveis com queratocistos, e osteoma séssil na parede anterior do seio frontal direito.

Foi realizada também biópsia das lesões tumorais e nódulo-císticas, com laudo histopatológico compatível com CBC e cisto epidérmico, respectivamente. Com os achados clínicos, radiológicos e histopatológico concluiu-se tratar da síndrome de Gorlin Goltz com achados clínicos exuberantes.



FIGURA 1: Múltiplos tumores na face

DISCUSSÃO

A síndrome do nevo basocelular (SNBC) ou de Gorlin Goltz é hereditária, de transmissão autossômica dominante, de alta penetrância e de expressividade variável, caracterizada pela mutação do gene *PTCH1* – que é supressor tumoral. A preva-



A



B



C

FIGURA 2 A E B: Múltiplos tumores em tronco C: Múltiplos tumores em membros superiores



FIGURA 3:
Depressões
palmares

lência estimada varia de 1/57.000 a 1/256.000 pessoas, sendo mais comum na raça branca.²

O gene *PTCH1*, mapeado no cromossoma 9 (q22.3-q31), desempenha papel fundamental no controle do crescimento e desenvolvimento dos tecidos normais. O produto do gene é um componente proteico transmembrana (Ptc, de *patched*) que, na presença da proteína Sonic Hedgehog, ativa outro componente proteico transmembrana (Smo, de *smoothened*). A ativação deste último promove a transcrição, em determinadas células, de genes que codificam proteínas sinalizadoras pertencentes às famílias do TGF- β (*transforming growth factor beta*) e WNT (*wingless-type MMTV integration site*), facilitando processos de crescimento e diferenciação celular.^{3,4}

Os sinais e sintomas característicos da síndrome foram registrados por Jarish em 1894. Em 1960, Gorlin e Goltz os descreveram como uma tríade, incluindo o CBC, queratocistos numerosos nas mandíbulas e anormalidades esqueléticas, o que deu origem à designação de síndrome de Gorlin-Goltz.⁵

Os critérios de diagnóstico para a síndrome do nevo basocelular, estabelecidos por Evans et al. e modificados por Kimonis et al. em 1997, estão enumerados no quadro 1, e o diagnóstico é confirmado quando dois critérios maiores ou um maior e dois menores estão presentes.⁶

No caso clínico relatado, o paciente apresentava três critérios maiores (CBCs múltiplos, *pittings* palmares e calcificação da foice cerebral). Os queratocistos odontogênicos não tinham comprovação histológica.

Cistos epidérmicos não são achados frequentes na SNBC, mas há alguns poucos casos que relatam essa manifestação.⁷ A idade média para o surgimento dos CBCs varia entre 20 e 21 anos. Variáveis em número, desde alguns até centenas, podem ocorrer em qualquer área do corpo, seja ela exposta ou não à radiação solar.⁸ Os CBCs apresentam comportamento clínico também variável, podendo ser muito agressivos desde o iní-

QUADRO 1: Critérios diagnósticos da síndrome de Gorlin-Goltz

Critérios maiores

- Dois ou mais carcinomas basocelulares ou um em idade inferior a 20 anos
- Queratocistos odontogênicos com comprovação histológica
- Três ou mais depressões palmares ou plantares
- Calcificação bilamelar da foice cerebral
- Costelas bífidas, fundidas ou achatadas
- Familiar em primeiro grau com síndrome de Gorlin-Goltz

Critérios menores

- Macrocefalia determinada após ajuste para a estatura (estatura média aumentada)
- Malformações congênitas: fenda labial ou palatina, bossas frontais, facies grosseira, hipertelorismo moderado ou grave
- Anomalias esqueléticas: deformidade de Sprengel, peito deformado, hemivértebras, fusão ou alongamento de corpos vertebrais, defeitos das mãos e dos pés, sindactilia, cistos ósseos em chama de vela nas mãos
- Pontificação da sela turca
- Fibroma ovariano
- Meduloblastoma

cio, especialmente na face. A predisposição ao desenvolvimento de CBCs parece ser devida ao fato de as células afetadas pela mutação serem mais susceptíveis à luz solar, em função do mecanismo de reparação do DNA alterado pela mutação.⁹

Os queratocistos de mandíbula ocorrem em 75% dos pacientes e recorrem 60% das vezes; 70% dos pacientes apresentam hipertelorismo, que às vezes está associado ao alargamento na raiz nasal, e aproximadamente 80% apresentam depressões palmares ou plantares.⁶

A terapêutica visa à excisão completa dos tumores, principalmente dos CBCs e dos queratocistos odontogênicos. Uma vez que a facilitação da via de sinalização da *Sonic Hedgehog* é permissiva no desenvolvimento tumoral, o tratamento farmacológico específico (Vismodegib) dirigido à inibição dessa via poderá vir a ser a estratégia terapêutica futura.¹⁰

No caso exposto a conduta terapêutica não foi tomada no serviço devido à transferência do paciente para sua cidade de origem.

CONCLUSÃO

O diagnóstico e a terapêutica da síndrome de Gorlin Goltz requerem abordagem multidisciplinar por dermatologistas, cirurgiões plásticos, cirurgiões de cabeça e pescoço, neurologistas e neurocirurgiões. O aconselhamento genético e o rastreio de familiares são essenciais. É necessária a conscientização da extrema sensibilidade desses doentes referente à radiação ionizante, com potencialidade de desenvolvimento de neoplasias múltiplas, em particular CBCs e meningiomas. ●

REFERÊNCIAS

1. Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K. Gorlin-Goltz syndrome - a medical condition requiring a multidisciplinary approach. *Med Sci Monit*. 2012;18(9):RA145-53.
2. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(2):117-24.
3. Wicking C, Bale AE. Molecular basis of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 1997;9(6):630-5.
4. Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW. Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet*. 1992;339(8793):581-2.
5. Baliga SD, Rao SS. Nevoid-basal cell carcinoma syndrome: a case report an overview on diagnosis and management. *J Maxillofac Oral Surg*. 2009;9(1):82-6.
6. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;69(3):299-308.
7. Morice-Picard F, Sévenet N, Bonnet F, Jouary T, Lacombe D, Taieb A. Cutaneous Epidermal Cysts as a Presentation of Gorlin Syndrome. *Arch Dermatol*. 2009;145(11):1341-3.
8. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: Review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet*. 1994. 50(3):282-90.
9. Bale AE. The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. *Cancer Invest*. 1997;15(2):180-6.
10. Cirrone F, Harris CS. Vismodegib and the hedgehog pathway: a new treatment for basal cell carcinoma. *Clin Ther*. 2012;34(10):2039-50.

Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud: boa resposta à minociclina em dois casos

Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud: good response to minocycline in two cases

RESUMO

A papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot e Carteaud é doença de etiologia incerta, tendo como principal diagnóstico diferencial a pitiríase versicolor. Descrevem-se dois casos da doença, um em paciente do sexo masculino e outro em paciente do sexo feminino, ambos com boa resposta terapêutica e sem recidiva após uso de minociclina.

Palavras-chave: hiperpigmentação; ceratose; minociclina

ABSTRACT

Confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud is a disease of uncertain etiology, the main differential diagnosis being pityriasis versicolor. The authors describe two cases of the disease – one in a man and one in a woman – both with good therapeutic response without recurrence after use of minocycline.

Keywords: hyperpigmentation; ceratosis; minocycline.

INTRODUÇÃO

A papilomatose confluyente e reticulada (PCR) foi descrita pelos dermatologistas franceses Gougerot e Carteaud, em 1927. Possui etiologia obscura. Entre as hipóteses para o desenvolvimento da PCR estão uma desordem da queratinização e/ou uma resposta anormal a microrganismos da biota cutânea. As leveduras lipofílicas do gênero *Malassezia* estão entre as principais suspeitas de envolvimento.^{1,2} A doença é mais comum entre mulheres na faixa dos 10 aos 35 anos, em fototipos altos (IV a VI).

Clinicamente, caracteriza-se por pápulas verrucosas, acastanhadas, de aproximadamente 5mm de diâmetro, confluentes no centro e com padrão reticulado periférico. Tronco, região intermamária, dorso e área epigástrica são os locais mais acometidos. Eventualmente as lesões se estendem para ombros, pescoço e região pubiana. As extremidades podem ser acometidas ocasionalmente. As regiões plantar e palmar e as mucosas são geralmente poupadas. Pode haver prurido, mas o maior desconforto é estético.^{3,4}

Relato de caso

Autores:

Fabiane Andrade Mulinari Brenner¹
Lismary Aparecida de Forville Mesquita²
Jonathan Barbieri Hauschild³
Amanda Guiomar Simeão³

- ¹ Mestrado em medicina interna pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil; especialização em desordens dos pelos e cabelos na The Cleveland Clinic Foundation – Cleveland, EUA; professora de dermatologia do curso de medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.
- ² Dermatopatologista do Serviço de Dermatologia da Santa casa de Misericórdia de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.
- ³ Acadêmico de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná (Fepar) – Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência para:

Centro Especializado da Pele (Cepelle)
A/C: Dra. Fabiane Andrade Mulinari Brenner
Rua Vicente Machado, 1907 – Batel
82.400-000 – Curitiba – PR
E-mail: jonathan.hauschild@yahoo.com.br

Data de recebimento: 19/01/2014
Data de aprovação: 05/09/2014

Trabalho realizado no Centro Especializado da Pele (Cepelle) – Curitiba (PR), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

Os três elementos diagnósticos da PCR incluem 1: Clínica – lesões papilomatosas de coloração marrom-clara, centro confluyente e reticuladas na periferia; 2: Microbiologia – exame direto e biópsia sem evidências de elementos fúngicos; e 3: Histologia – hiperqueratose, papilomatose, acantose, ocasionalmente hipogranulose e escasso infiltrado superficial inflamatório perivascular.⁵ A histopatologia é inespecífica, e a biópsia de pele desnecessária na maioria dos casos. Os achados mais frequentes são: hiperqueratose e papilomatose, adelgaçamento da granulose e acantose focal interpapilar. Ocasionalmente, os vasos da derme papilar podem apresentar ectasia e infiltrado inflamatório linfocitário perivascular. Pode ocorrer hiperpigmentação da camada basal sem alteração do número de melanócitos.⁶

O principal diagnóstico diferencial se faz com a pitíriase versicolor (PV), mais comum do que a PCR. A PCR talvez não seja tão rara quanto citada na literatura, mas sim subdiagnosticada. Até mesmo porque alguns casos podem responder à terapêutica habitual para PV. Entretanto a PCR deve ser suspeitada sempre que uma PV não obtiver melhora após uso de antifúngicos. Não há terapêutica-padrão. Diversos agentes foram utilizados com resultados variáveis.⁷ Peróxido de benzoíla, lactato de amônio, ureia, tretinoína, clindamicina, hiposulfito de sódio e análogos de vitamina D foram relatados com uso tópico. Entre os tratamentos sistêmicos, minociclina, etretinato e isotretinoína estão entre os mais utilizados.⁸ O uso de antimicóticos tópicos ou sistêmicos pode ser considerado, especialmente quando há dúvida no diagnóstico diferencial com pitíriase versicolor. Apesar de várias drogas terem sido utilizadas com sucesso relativo, não há um agente uniformemente efetivo por ser doença de etiologia ainda desconhecida. Entretanto, através desses dois relatos de caso, foi possível expor a eficácia do tratamento da PCR com o uso da minociclina, com resposta terapêutica prolongada, e ajudar pacientes que apresentem esse diagnóstico a ter opção de tratamento que possa novamente ser comprovada.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente do sexo masculino, 24 anos, branco, natural e procedente de Curitiba-PR. Há quatro anos apresentando manchas hipo e hiperocrômicas, discretamente descamativas em região abdominal, axilar e dorso (Figura 1). Foi submetido a diversos tratamentos tópicos e sistêmicos para pitíriase versicolor, com resposta parcial e recidiva das lesões.

O exame micológico direto e a cultura para fungos, de material de raspado de tórax anterior, foram negativos. Suspeitou-se de PCR e foi iniciada minociclina 100mg ao dia, durante oito semanas. Ao final do tratamento, as lesões desapareceram (Figura 2) e permaneceram sem recidiva após 12 meses.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, 20 anos, branca. Queixava-se de manchas descamativas e hipocrômicas em região abdominal e dorso há três anos (Figura 3). Utilizou lactato de amônio, com melhora e recidiva. Medicações para pitíriase versicolor também foram tentadas, sem melhora. Uma biópsia de pele foi realizada (Figura 4), e não foram observados fungos. Suspeitou-se de PCR, introduzindo-se minociclina 100mg, um comprimido ao dia, durante dez semanas. Ao final do tratamen-

to, as lesões desapareceram sem recidiva ao longo de 36 meses (Figura 5).

DISCUSSÃO

O aparecimento da papilomatose confluyente e reticulada (PCR) é geralmente mais frequente em adultos jovens, com a idade média de 21 anos.⁶ Nos dois casos relatados, a idade média de início da dermatose foi de 18,5 anos, o que se mostra de acordo com os dados da literatura. Ambos os pacientes possuíam pele seborreica, agravada por transpiração excessiva durante atividade física realizada com roupas sem capacidade de absorção, assim como em um caso já relatado,⁶ no qual a presença dos sintomas também teve relação com o suor.

A maioria dos casos já descritos é de PCR esporádica, mas há alguns relatos de ocorrência em dois ou mais membros da mesma família.³ Os dois pacientes cujos casos são aqui apresentados negaram lesões semelhantes na família, assim como a



FIGURA 1: A) Manchas hipocrômicas e hiperocrômicas, discretamente descamativas em região abdominal (caso 1)

B) Manchas hipocrômicas e hiperocrômicas, discretamente descamativas em região axilar com extensão para dorso (caso 1)

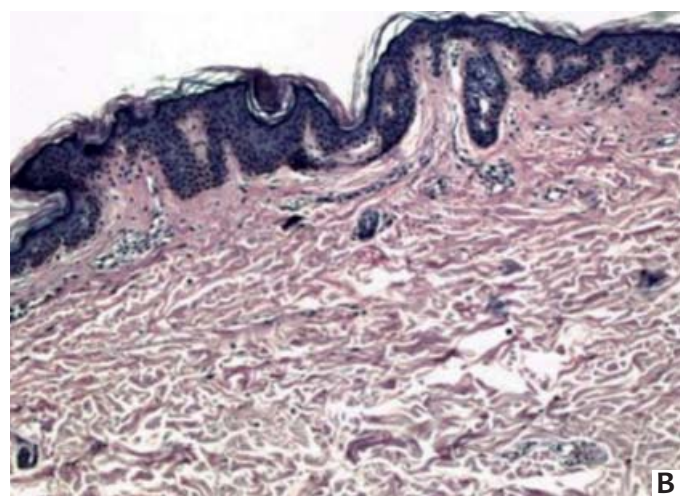
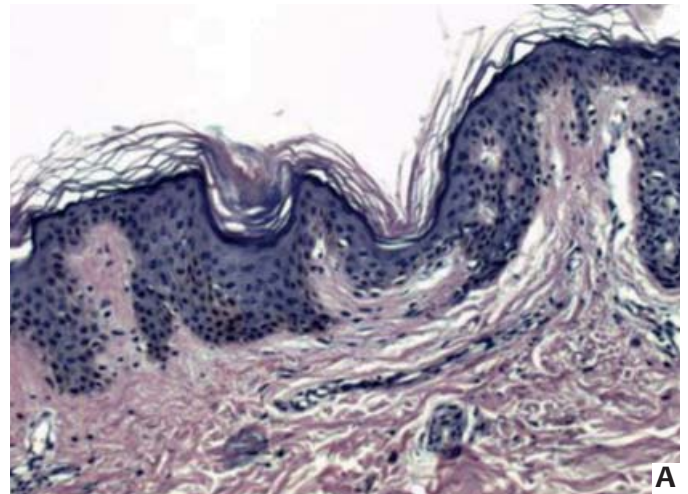


FIGURA 2: A) Desaparecimento das lesões abdominais, após o tratamento (caso 1)
B) Desaparecimento das lesões axilar e dorsal, após o tratamento (caso 1)

FIGURA 4: A) Biópsia da paciente (caso 2)
b) Biópsia da paciente (caso 2)



FIGURA 3: Manchas hipocrômicas e discretamente descamativas em região abdominal inferior (caso 2)



Figura 5: Melhora das lesões, após o tratamento (caso 2)

maioria dos casos constantes na literatura. Apesar de os registros sugerirem maior incidência de PCR em pessoas negras, os pacientes focalizados neste artigo eram brancos.

Com relação à terapêutica, no caso apresentado, houve resposta favorável à administração de minociclina 100mg/dia, durante período variável de oito a dez semanas, sem recidivas após 12 meses, permitindo constatar ser essa alternativa segura e eficaz, assim como apontaram outros relatos.⁷⁻¹⁰ ●

REFERÊNCIAS

1. Dias MFRG, Azulay RD. Ceratoses foliculares. In: Azulay RD, Azulay DR, editores. *Dermatologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.452-5.
2. DiGiovanna JJ. Ichthyosiform dermatoses. In: Freedberg IM, Eizen AZ, Wolff K, Austin KF, Goldsmith LA, Kats S, et al. *Dermatology in General Medicine*. 6 ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999.p.481-505.
3. Schwartzberg JB, Schwartzberg HA. Response of Confluent and Reticulate Papillomatosis of Gougerot and Carteaud to Topical Tretinoin. *Cutis* 2000; 66(4): 291-3.
4. Berger CM. Clinical Pathologic Challenge: confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud. *Am J Dermatopathol*. 2003; 25(1): 82-5.
5. Lee MW. Syringoma resembling confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot & Carteaud. *Cutis*.1998;61(4):227-8.
6. Carneiro FAR, Dias LM, Silva ACMS. Papilomatose confluyente e reticulada de Gougerot-Carteaud: relato de caso. *Rev Paran Med*. 2008;22(1):63-8.
7. Orrego GV, Jaimes AFT, Bisso KEC, García CJ. Papilomatosis reticulada y confluyente (síndrome de GougerotCarteaud): reporte de tres casos tratados con minociclina. *Rev Soc Peruana de Dermatología*. 2011; 21(4):158-62.
8. Rodríguez-Carreón AA, Arenas-Guzmán R, Fonte-Avalos V, Gutiérrez-Mendoza D, Vega-Memije ME, Domínguez-Cherit J. Papilomatosis reticulada y confluyente de Gougerot-Carteaud. Un caso con excelente respuesta a minociclina. *Gac Méd Méx*. 2008;144(1):67-70.
9. Tseng HW, Tseng HH, Wu CS. Confluent and reticulate papillomatosis treated with minocycline and tazarotene. *Cutis*. 2013; 91(4):194-7.
10. Hudacek KD, Haque MS, Hochberg AL, Cusack CA, Lee Chung C. An Unusual Variant of Confluent and Reticulated Papillomatosis Masquerading as Tinea Versicolor. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):505-8.

Fibromixoma acral superficial em paciente do sexo feminino: um relato de caso

Superficial acral fibromyxoma in a female patient: a case report

RESUMO

Descreve-se caso de paciente do sexo feminino de 75 anos, apresentando há três anos lesão única, assintomática, nodular, de consistência fibroelástica, localizada no primeiro pododáctilo esquerdo. Indicada a exérese cirúrgica da lesão, o exame anatomopatológico e a imuno-histoquímica revelaram fibromixoma acral superficial. Esse tipo de lesão foi descrito pela primeira vez em 2001, e hoje há aproximadamente 100 casos na literatura. Trata-se de tumor mesenquimal benigno, de lento crescimento, com predileção por regiões ungueais e periungueais. Não há relatos de transformação maligna, e a recorrência tem sido associada à ressecção incompleta.

Palavras-chave: fibroma; neoplasias; doenças da unha.

ABSTRACT

The authors describe the case of a 75-year-old female patient, bearing a single asymptomatic, nodular lesion of fibroelastic consistency for three years, located on the left hallux. Following surgical excision of the lesion, the pathological examination and immunohistochemistry revealed a superficial acral fibromyxoma. This type of lesion was first described in 2001 and today there are approximately 100 cases in the literature. It is a benign mesenchymal tumor of slow growth, with a predilection for unguinal and peri-unguinal regions. There are no reports of malignant transformation and recurrence has been associated with incomplete resection.

Keywords: fibroma; neoplasm; nail diseases.

INTRODUÇÃO

O fibromixoma acral superficial (FAS) foi descrito pela primeira vez em 2001, por Fetsch et al., em série de 37 casos.¹ Desde então, aproximadamente 100 casos foram relatados na literatura.² Ainda assim, é hoje neoplasia pobremente reconhecida pelos patologistas e dermatopatologistas, em parte por sua ocorrência relativamente incomum, em parte por sua descrição recente.³ Trata-se de tumor mesenquimal benigno, de lento crescimento, sem relato de transformação maligna ou metástases. O FAS apresenta nítida predileção para o acometimento de regiões ungueais e periungueais de mãos e pés; adultos do sexo masculino de meia-idade são mais frequentemente acometidos; e séries anteriormente publicadas sugerem que os dedos dos pés são mais afetados que os das mãos.⁴ O tratamento é a ressecção cirúrgica completa da lesão, e os poucos casos de recorrência têm sido associados à ressecção incompleta.²

Relato de caso

Autores:

Ana Carolina Souza Porto¹
Sadamitsu Nakandakari²
Cleverson Teixeira Soares³

¹ Médico dermatologista sócio aspirante SBD/AMB - Residente quarto ano de extensão em dermatologia pela Escola Paulista de Medicina

² Médico dermatologista titular SBD/AMB - Preceptor da residência médica de dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) - Bauru (SP), Brasil

³ Patologista - Chefe da Seção Patológica Anatomia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) - Bauru (SP), Brasil

Correspondência para:

Dra. Ana Carolina Souza Porto
R. Loefgreen - 1654/122
04040-002 - São Paulo - SP
E-mail: carolsporto1@hotmail.com

Data de recebimento: 20/01/2014

Data de aprovação: 05/09/2014

Trabalho realizado no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) - Bauru (SP), Brasil

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 75 anos, parda, foi admitida com queixa de “calo” no pé há três anos. Negava dor na lesão ou trauma precedendo o início do quadro. Ao exame físico, apresentava nódulo de aproximadamente 1cm, de coloração semelhante à da pele, de consistência fibroelástica, com descamação discreta, localizado na prega ungueal medial do primeiro pododáctilo esquerdo. Apresentava também melanoníquia constitucional e descamação em torno da unha desse dedo (Figuras 1 e 2). A dermatoscopia evidenciou hiperqueratose subungueal intensa, sem presença de estruturas específicas e sem vascularização (Figuras 3 e 4). A paciente foi submetida à biópsia excisional da lesão, e o exame anatomopatológico revelou lesão mesenquimal dérmica, constituída por fibroblastos estrelados ou fusiformes, sem atipias, permeados por vasos capilares em meio à matriz mixoide. O estudo imuno-histoquímico revelou expressão difusa de CD34, expressão focal de CD99 e EMA com ausência de expressão para proteína S-100, desmina e actina de músculo liso. As características clinicopatológicas, associadas ao

perfil imuno-histoquímico, definiram o diagnóstico de fibromioma acral superficial (Figuras 5 e 6). A paciente continua em seguimento, sem sinais de recidiva da lesão.

DISCUSSÃO

O fibromioma acral superficial acomete mais homens do que mulheres (2:1) de 14 a 75 anos, com média de idade ao diagnóstico de 43 anos.^{2,5} O FAS tende a se apresentar como massa ou nódulo de crescimento lento e consistência firme, geralmente presente nos dedos dos pés e das mãos.³ Embora esse tumor esteja quase sempre localizado nos dedos, pode, menos frequentemente, acometer palmas, calcanhares, tornozelos e coxas.⁴ A unha é envolvida em 50% dos casos, com hiperqueratose ou onicomicose. A história de trauma antecedente ao surgimento da lesão é rara.⁶ O FAS se caracteriza por ser indolor, o que explica a demora desses pacientes em buscar atendimento médico.¹ Histologicamente, caracteriza-se por tumor dérmico ou subcutâneo, bem circunscrito, com vascularização aumenta-



FIGURA 1: Lesão nodular de aproximadamente 1cm, cor da cútis, emergindo da prega ungueal medial de primeiro pododáctilo esquerdo

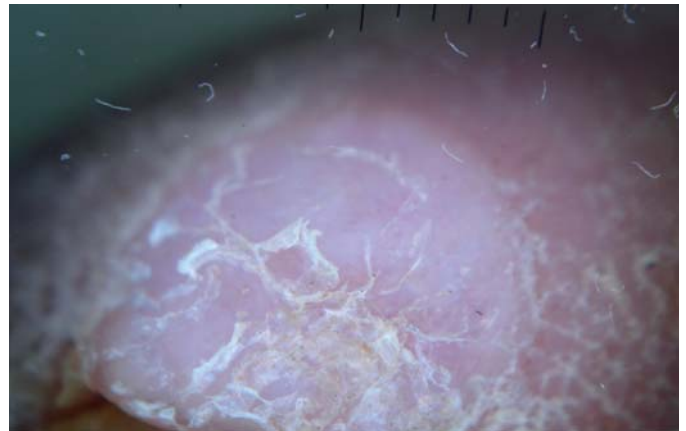


FIGURA 3: À dermatoscopia não são vistas estruturas ou vascularização aumentadas



FIGURA 2: Detalhe da lesão nodular, cor da cútis, consistência fibroelástica e presença de descamação sobre e em torno da lesão



FIGURA 4: À dermatoscopia é vista intensa hiperqueratose subungueal

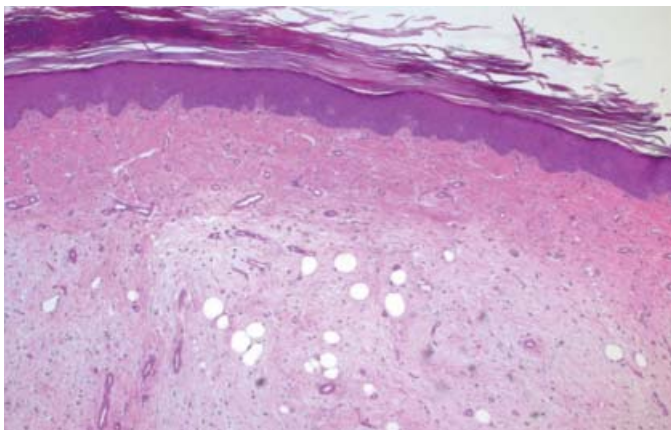


FIGURA 5: Proliferação neoplásica circunscrita e bem delimitada localizada na derme (coloração HE, aumento original de cinco vezes)

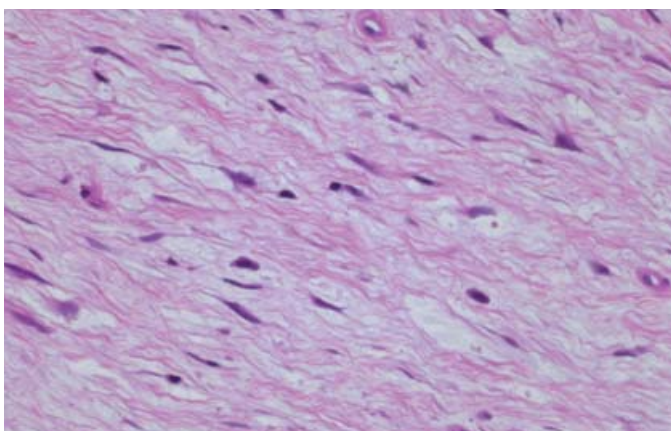


FIGURA 6: A proliferação neoplásica é constituída por células fusiforme, sem atipia, em meio a estroma mixoide (coloração HE, aumento original de 40 vezes)

da, constituído por células fusiformes ou estreladas embebidas em áreas alternadas de estroma mixoide e fibroso. A presença de atipias nucleares significantes é rara e, embora tenha sido descrita em casos isolados, causa preocupação sobre o potencial biológico desse tumor. Nenhum tumor examinado mostrou franca alteração sarcomatosa, e nenhum caso de transformação maligna foi descrito na literatura.^{2,3} O FAS apresenta imunopositividade para CD 34, CD 99 e EMA, e negatividade para citoqueratina, marcadores melanocíticos, SMA e desmina.³ O diagnóstico diferencial do FAS deve ser feito com fibroma ungueal/periungueal, fibroqueratoma digital adquirido, sarcoma fibromixoide de baixo grau, dermatofibroma, angiomixoma superficial e neurofibroma mixoide.

O tratamento de escolha para o FAS é a ressecção cirúrgica com margens livres. O acompanhamento periódico após a excisão é aconselhável, com taxa de recorrência avaliada em intervalo de 10% a 24%.⁶ A recorrência tem sido associada à ressecção incompleta.^{2,5} A paciente descrita, após longo seguimento, não apresentou sinais de recidiva de sua lesão. O FAS, embora raro, deve ser incluído no diagnóstico diferencial dos tumores envolvendo dedos mãos e pés.⁵ ●

REFERÊNCIAS

1. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Superficial acral fibromyxoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers and toes. *Hum Pathol.* 2001; 32(7):704-14.
2. Messeguer F, Nagore E, Agustí-Mejias A, Traves V. Superficial acral fibromyxoma: a CD34+ periungual tumor. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(1):67-9.
3. Prescott RJ, Husain EA, Abdellaoui A, Al-Mahmoud RM, Khan M, Salman WD, et al., Superficial acral fibromyxoma: a clinicopathological study of new 41 cases from the U.K.: should myxoma (NOS) and fibroma (NOS) continue as part of 21st-century reporting?. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1315-21.
4. Hollmann TJ, Bovée JV, Fletcher CD. Digital Fibromyxoma (Superficial Acral Fibromyxoma): A Detailed Characterization of 124 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(6):789-98.
5. Ashby-Richardson H, Rogers GS, Stadecker MJ. Superficial acral fibromyxoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(8):1064-6.
6. Wei C, Fleegler EJ. Superficial acral fibromyxoma of the thumb. *Eplasty.* 2013; ic 13.



Surgical & Cosmetic Dermatology
Julho/Agosto/Setembro 2014

Impresso em Setembro de 2014