

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

CO-EDITORES

Adilson Costa

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

Ada Trindade Almeida

Hospital do Servidor Público Municipal - São Paulo (SP), 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 ● Abril - Junho 2016 ● Volume 8 ● Número 2

Diretoria Executiva

Presidente

Gabriel Gontijo | MG

Vice-presidente

Jayme de Oliveira Filho | SP

Tesoureira

Leninha Valério do Nascimento | RJ

Secretária Geral

Leandra Metsavaht | RJ

1ª Secretária

Flávia Alvim Sant'Anna Addor | SP

2ª Secretária

Oswaldo Delfini Filho | SP

Diretora de Biblioteca

Ana Paula Meski | SP

Editores

Editora-chefe:

Bogdana Victoria Kadunc

Pontifícia Universidade Católica De Campinas -PUC /

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

Co-editores:

Adilson Costa

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

Ada Trindade Almeida

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

Editores assistentes

Celia Kalil

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

Doris Hexsel

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

Emerson Vasconcelos de Andrade Lima

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

Fabiane Mulinari-Brenner

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

Gisele Gargantini Rezza

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.

Surgical & Cosmetic Dermatology

Conselho Nacional de Revisores

Alcidarta dos Reis Gadelha
Faculdade de Medicina da Universidade Estadual da Amazônia
- Manaus (AM), Brasil.

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

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.

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.

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.

Hamilton Stolf
Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual
Paulista - Botucatu (SP), Brasil.

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

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

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

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.

Maria Helena Lesqueves Sandoval
Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM),
Vitória (ES), Brasil.

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

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

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

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

Oleg Isosifovich D. M. Sabatovich
Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro (RJ),
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.

Samira Yarak
Universidade Federal do Vale do São Francisco - Petrolina (PE),
Brasil.

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

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

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

Conselho Internacional de Revisores

Alastair Carruthers
University of British Columbia - Canada

Antonela Tosti
Università di Bologna, - Italy

Antonio Picoto
Centro de Dermatologia Medico-Cirurgica - Portugal

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
Diisseldorf - 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

Hermênio C. Lima
McMaster University - Canada.

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 Mi-
ami 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



©2015 Sociedade Brasileira de Dermatologia.
 RJ: Tel./Fax: 21 2253-6747
 E-mail: biblioteca@sbd.org.br
 Website: www.sbd.org.br

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

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

Material de distribuição à classe médica.

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

PERIODICIDADE TRIMESTRAL

EQUIPE TÉCNICA
 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

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>)

SURGICAL & COSMETIC DERMATOLOGY / INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

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

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

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

ORIENTAÇÕES PARA O PREPARO DOS ARTIGOS

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

- 1- Os artigos devem ser originais e redigidos no idioma de origem do autor (português, espanhol ou inglês): a equipe editorial providenciará as versões necessárias.
- 2- O título do trabalho deve ser curto e conciso, informado em português e inglês, com até 150 caracteres sem espaços, acompanhado de um título resumido.
- 3- Os resumos em português e inglês devem acompanhar o formato adequado ao tipo de artigo.
- 4- Os autores devem informar o nome com suas abreviaturas, a titulação máxima, as instituições aos quais estão vinculados e sua hierarquia e local de realização do trabalho. Quando um autor é afiliado a mais de uma instância, cada afiliação deve ser identificada separadamente. Quando dois ou mais autores estão afiliados à mesma instância, a identificação da instância é feita uma única vez. 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. É recomendável que 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.
- 12- 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.

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

14- 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:

13 A. Artigo em periódico:

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

13 B. Capítulo de livro:

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

13 C. Texto na Internet:

Ex. com autor indicado:

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

Ex. quando o autor é uma organização:

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

13 D. Apresentação prévia em eventos:

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

1- Ilustrações (figuras, quadros, gráficos e tabelas) devem ser referidas em ordem numérica sequencial no texto em números arábicos (exemplo: Figura 3, Gráfico 7), cabendo ao Editor suprimir as redundantes. As legendas das figuras e gráficos e os títulos e notas de rodapé das tabelas devem descrever precisamente seu conteúdo com frases curtas, porém suficientes para a compreensão ainda que o artigo não seja totalmente lido. Todos devem ser inseridos no passo correspondente a ilustrações no sistema, evitando que use o campo destinado ao texto para que não contabilizem as palavras dentro das ilustrações.

2- 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).

3- 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.

4- 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.

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

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

Os autores deverão submeter seu manuscrito para avaliação do Conselho Editorial da revista no endereço eletrônico que se segue: <http://www.sgponline.com.br/scd/sgp/>
Todos os documentos como Consentimento de uso para publicação (Copyright), Conflito de interesses e Autorização para publicação de fotografias estão disponíveis no site da revista e no sistema de submissão online. Estes documentos devem ser assinados por todos os autores participantes e anexados no sistema ao se submeter o manuscrito. Autorização para publicação de fotografias só se faz necessária quando identifica a face do paciente por completo. O documento de Participação no trabalho só será solicitado pelos editores se houver necessidade.

Contato da revista:

A/C Surgical & Cosmetic Dermatology Av. Rio Branco, nº 39, 18º andar.

Rio de Janeiro – RJ, Brasil. CEP: 20090-003.

revista@sbd.org.br

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

1- ARTIGO ORIGINAL

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

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

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

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

Métodos: Explicar como o estudo foi feito:

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

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

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

d- Descrição dos métodos utilizados para avaliação dos resultados.
e- Inclusão da análise estatística descritiva e/ou comparativa com descrição do planejamento da amostra (representativa do universo a ser estudado), a análise e os testes estatísticos e apresentação dos níveis de 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

Uma a seis 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, 6 ilustrações e 5 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
 ABRIL/MAIO/JUNHO 2016 ● Volume 8 ● Número 2
 ISSN:1984-5510

	<p>Educação Médica Continuada / <i>Continuing Medical Education</i> Uso de bleomicina em queloides e cicatrizes hipertróficas: revisão da literatura 97 <i>Use of bleomycin in keloids and hypertrophic scars: a literature review</i> Marcela Baraldi Moreira, Caroline Romanelli, Marina de Almeida Delatti, Marcel Alex Soares dos Santos, Daniela Melo Siqueira, Bogdana Victória Kadunc</p>
<hr/>	
	<p>Artigos Originais / <i>Original Articles</i></p> <p>Fração vascular estromal, uma nova terapêutica no fotoenvelhecimento: estudo comparativo e controlado 104 <i>Stromal vascular fraction, a new therapy in photoaging: a comparative controlled study</i> Kelly Cristina Signor, Denise Steiner, Dirlene Roth, Miguel Luiz Batista Júnior, Luciana Gasques de Souza, Kálnaitis Benetton Nunes Hypolito dos Santos</p> <p>Estudo retrospectivo clinicoepidemiológico dos tumores glômicos diagnosticados ao longo de 16 anos em unidade de referência 110 <i>Clinical epidemiological retrospective study of glomus tumors diagnosed over 16 years in a reference unit</i> Agnes Mayumi Nakano Oliveira, Ivander Bastazini Júnior, Tatiana Cristina Pedro Cordeiro de Andrade, Cleverton Teixeira Soares</p> <p>Metodologia alternativa para o estudo dos efeitos da radiação infravermelha-A sobre a pele humana 115 <i>Alternative methodology for the study of infrared-A radiation effects on human skin</i> Samara Eberlin, Gustavo Facchini, Samir Eberli, Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro, Michelle Sabrina da Silva, Adriano da Silva Pinheiro, Adilson Costa</p> <p>Tratamento da acne vulgar moderada a grave com isotretinoína oral similar ao produto referência 121 <i>Treatment of moderate to severe acne vulgaris with an oral isotretinoin similar to the reference product</i> Fabíola Rosa Picosse, Danielle Cristine Bonatto, Karime Marques Hassun, Sérgio Talarico Filho, David Rubem Azulay, Ediléia Bagatin</p> <p>Tratamento de rosácea com duas faixas de comprimento de onda de luz intensa pulsada num mesmo disparo 128 <i>Treatment of rosacea with dual-band wavelength intense pulsed light in a single shot</i> Raquel Zappa Silva Marques, Daniela Kouvaeski Saviano Moran, Carolina Speyer, Luciana Cirillo Maluf Azevedo, Simão Cohen</p> <p>Comportamento de homens e mulheres quanto ao consumo de cosméticos e a importância na indicação de produtos e adesão ao tratamento 134 <i>Cosmetics consumption behaviour among men and women and the importance in products indication and treatment adherence</i> Victor Hugo Pacagnelli Infante, Livia Salomão Calixto, Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos</p> <p>Laser toning e drug delivery: estudo-piloto utilizando laser Q-switched Nd:YAG 1064nm 142 <i>Laser toning and drug delivery: a pilot study using laser Q-switched laser 1064nm</i> Célia Luiza Kalil, Valéria Campos, Clarissa Prieto Herman Reinehr, Christine Rachelle Prescendo Chaves</p>
<hr/>	
	<p>Artigo de Revisão / <i>Review article</i></p> <p>Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização - Parte 1 148 <i>Hyaluronic acid in the rejuvenation of the upper third of the face: review and update - Part 1</i> Ada Regina Trindade de Almeida, Gabriel Ângelo de Araújo Sampaio</p>
<hr/>	
	<p>Novas Técnicas / <i>New Techniques</i></p> <p>Uso do acelerador de cianoacrilato na fixação de lâmina plástica flexível para o tratamento da hipercurvatura transversa da unha 154 <i>Use of cyanoacrylate accelerator in the fixation of flexible plastic blade for the treatment of transverse hypercurvature of the nail</i> Nilton Di Chiacchio, Nilton Gioia Di Chiacchio, Glaysson Tassara Tavares, Marcella Nascimento e Silva, André Luiz Almeida Silva,</p>

Sumário / Table of contents

Alopecia androgenética masculina tratada com microagulhamento isolado e associado a minoxidil injetável pela técnica de microinfusão de medicamentos pela pele 158

Male androgenetic alopecia treated with microneedling alone or associated with injectable minoxidil by microinfusion of drugs into the skin

Leticia Arsie Contin

Relatos de Caso / Case Reports

Aplicação de toxina botulínica na cicatrização por segunda intenção 163

Botulinum toxin application in the secondary intention healing

Aracele Silva Cardoso, Danilo Augusto Teixeira, Bruna Vicente de Oliveira, Priscila Prais Carneiro, Rafael Ferreira Junqueira

Tratamento combinado para o rinofima 167

Combined treatment for rhinophyma

Daniel Nunes e Silva, Byanca Rossetti Moreira dos Santos, Luciano Ipólito Branquinho, Marcus Machado de Melo, Marcelo Rosseto

Enxerto por raspagem epidérmica no vitiligo estável: uma opção terapêutica 173

Grafting by epidermal scraping in stable vitiligo: a therapeutic option

Beatriz Lopes Ferraz Elias, Flávia Regina Ferreira, Elisângela Manfredini Andraus de Lima, Carolina Forte Amarante, Samuel Henrique Mandelbaum

Reação granulomatosa tardia por ácido hialurônico associada à artrite reumatoide em uso de leflunomide 179

Late granulomatous reaction to hyaluronic acid associated with rheumatoid arthritis treated with leflunomide

Fabiane Mulinari-Brenner, Donelle Cummings, Betina Weber, Marina Riedi Guilherme

Cartas / Letters

Preenchimento de tecidos moles: nem tão minimamente invasivo 182

Soft tissues filling: not so minimally invasive

Samer Habre, Marwan William Nasr, Maya Habre

Uso de bleomicina em queloides e cicatrizes hipertróficas: revisão da literatura

Use of bleomycin in keloids and hypertrophic scars: a literature review

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20168201>

RESUMO

Queloides e cicatrizes hipertróficas resultam da cicatrização anormal de feridas, com crescimento excessivo de tecido fibroso. Apesar da elevada ocorrência na população, das altas taxas de recidivas e do importante comprometimento psicossocial, o tratamento continua sendo um desafio para os dermatologistas.

O objetivo deste trabalho foi revisar publicações sobre aspectos clínicos, etiológicos e terapêuticos de queloides e cicatrizes hipertróficas, com ênfase em sua terapêutica com bleomicina, demonstrando seu uso eficaz e seguro.

A busca foi realizada nas bases de dados Scopus e MEDLINE, utilizando-se, para o período de 1995 a 2016, as palavras-chave: queloide/keloid; cicatriz hipertrófica/cicatrix, hypertrophic; e bleomicina/bleomycin.

Palavras-chave: queloide; cicatriz hipertrófica; bleomicina

ABSTRACT

Keloids and hypertrophic scars result from abnormal wound healing with excessive growth of fibrous tissue. Despite the high incidence in the population, the high rates of relapse and the significant psychosocial impairment, treatment remains a challenge for dermatologists. The objective of this study was to review literature on clinical, etiological and therapeutical aspects of keloids and hypertrophic scars, emphasizing its therapy with bleomycin, demonstrating its effective and safe use. The search was conducted in Scopus and MEDLINE databases, for the period from 1995 to 2016, using the key words: queloide/keloid; cicatriz hipertrófica/cicatrix, hypertrophic; and bleomicina/bleomycin.

Keywords: keloid; cicatrix, hypertrophic; bleomycin

Educação Médica Continuada



Autores:

Marcela Baraldi Moreira¹
Caroline Romanelli²
Marina de Almeida Delatti¹
Marcel Alex Soares dos Santos¹
Daniela Melo Siqueira¹
Bogdana Victória Kadunc³

¹ Residente do terceiro ano de dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

² Preceptora da Residência Médica e coordenadora dos Ambulatórios de Tricologia e Dermatopediatria do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

³ Professora Doutora em Dermatologia chefe do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Marcela Baraldi Moreira
Rua Sacramento, 463 /apto.33
13010-210 – Campinas – SP
E-mail: marcelabmoreira@hotmail.com

Data de recebimento: 10/03/2016

Data de aprovação: 20/04/2016

Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

Cicatrizes hipertróficas e queloides representam formas de cicatrização anormal do ferimento.¹ Ambas as entidades são resultantes de resposta exuberante fibroblástica na derme, o que lhes confere certas similaridades; suas características clínicas e histopatológicas, entretanto, são diferentes, bem como sua patogênese.²

Este trabalho de revisão incluiu publicações sobre etiologia, aspectos clínicos, genéticos, epidemiológicos, diagnóstico clínico-laboratorial e opções terapêuticas em queloides e cicatrizes hipertróficas, com ênfase na bleomicina, demonstrando seu uso eficaz e seguro.

A busca foi realizada nas bases de dados Scopus e MEDLINE, utilizando-se, para o período de 1995 a 2016, as palavras-chave *queloides/keloid*; *cicatriz hipertrófica/cicatrix*, *hypertrophic*; e *bleomicina/bleomycin*.

A patogênese dos queloides está associada a herança autossômica dominante com penetração clínica incompleta e expressão variável.³

Podem desenvolver-se após qualquer insulto na derme profunda, incluindo abscessos, acne, cirurgias, escoriações, lacerações, lesões, *piercings*, queimaduras e vacinas.⁴ Representam para os pacientes importante comprometimento da qualidade de vida, com sequelas físicas, motoras, estéticas e psicossociais.⁵

Fisiopatologia

O processo da cicatrização é dividido em três fases: inflamatória, proliferativa e remodeladora.⁶ Quando ocorre um insulto, interações complexas com moléculas pró-fibróticas, enzimas proteolíticas, interleucinas e citocinas, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de insulina (IGF) e fator transformador de crescimento do fator β (TGF- β) causam o recrutamento de neutrófilos, macrófagos, células epiteliais, células endoteliais, mastócitos e fibroblastos para iniciar a fase inflamatória da cicatrização de feridas. Mais tarde, a síntese de colágeno, com a produção do tecido de reparação, formada principalmente pela matriz extracelular (ECM), seguida do remodelamento do tecido, completa as fases do processo de cicatrização de feridas. Qualquer desequilíbrio entre a destruição e deposição no metabolismo da matriz extracelular pode conduzir a cicatrização excessiva.^{5,7-10}

Quadro clínico

Os queloides são mais encontrados na população africana, asiática e hispânica, em pacientes com níveis hormonais elevados (como na puberdade ou gravidez) e predominam entre jovens de dez a 30 anos, faixa etária mais sujeita a traumas, com maior síntese de colágeno, que resulta em cicatrizes com maior tensão.^{11,12} Apresentam importante associação familiar, o que reforça o conceito da predisposição genética nessa patologia, dado menos relatado na cicatriz hipertrófica.⁶

Clinicamente, queloides são definidos como lesões cicatriciais que se estendem além dos limites do trauma, com invasão de tecido saudável adjacente.⁸ Demoram três meses ou anos para se desenvolver e não conferem potencial maligno futu-

ro.¹³ Não apresentam regressão espontânea e tendem a recidivar mesmo após sua excisão cirúrgica.^{8,14} Apresentam-se como tumorações firmes, boceladas, de superfície brilhante, muitas vezes marcadas por telangiectasias e ulcerações, com coloração inicialmente eritematosa, evoluindo para vermelho-acastanhada à medida que envelhecem.^{7,13} Localizam-se em áreas de pele mais sujeitas ao trauma, como pré-esternal, braços, ombros, lóbulos das orelhas e bochechas; podem estar associados a prurido, dor e hiperestesia, o que representa para os pacientes importante comprometimento funcional e estético.^{13,15}

Cicatriz hipertrófica é mais frequente na população; está, no entanto, menos associada à coloração da pele e geralmente aparece mais precocemente ao trauma, um mês após a lesão.^{5,14} Pode acometer qualquer local do tegumento e clinicamente se apresenta como tumorações elevadas, eritematosas, confinadas ao local da lesão original, com tendência a esmaecimento ao longo do tempo, e ocasionalmente está associada ao prurido. Assim, representa melhor prognóstico em relação aos queloides.⁷

Exame histológico

O achado histopatológico comum ao queloides e à cicatriz hipertrófica é o excesso de colágeno dérmico. No primeiro há o achatamento da epiderme, presença de feixes de colágeno hialinizado, tipo I e III, e elevado número de fibroblastos orientados de maneira desordenada ao longo da derme reticular; a derme papilar está preservada e há poucos vasos sanguíneos orientados verticalmente. As cicatrizes hipertróficas apresentam achatamento da epiderme e substituição da derme por fibras hipertróficas de colágeno, tipo III predominantemente, com número elevado de fibroblastos e mucopolissacarídeos ácidos, mantendo sua disposição paralela à superfície da pele.^{7,16}

Tratamento

Os métodos de tratamento para queloides e cicatrizes hipertróficas são múltiplos. São citadas na literatura exérese cirúrgica, criocirurgia, radioterapia, laserterapia e diferentes drogas em uso tópico ou através de puncturas ou injeções intralésionais (interferons, imiquimod, verapamil, mitomicina, rapamicina, triancinolona, 5-fluoruracil, toxina botulínica, sulfato de bleomicina)¹⁵⁻¹⁸. Recentemente, Manca¹⁹ publicou sua experiência no tratamento de queloides utilizando injeções intralésionais de bleomicina associadas à eletroporação.

O sulfato de bleomicina pertence à família dos glicopeptídeos, classificados como antibióticos, antitumorais ou citotóxicos; é isolado de uma cepa do *Streptomyces verticillus*, tendo sido aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) como agente quimioterápico para tratar malignidades.^{20,21} Induz dano no DNA, apoptose celular e inibe a síntese de colágeno mediante a diminuição de TGF- β .¹⁷

Na dermatologia, a bleomicina intralésional tem seu uso *off-label* em múltiplas patologias cutâneas, entre elas, queloides, cicatrizes hipertróficas, verrugas, hemangiomas, malformações vasculares e linfáticas, telangiectasias, neoplasias cutâneas e condiloma acuminado.²²⁻²⁵

Cada frasco-ampola de sulfato de bleomicina contém 15mg (15U) em pó liofilizado, armazenado sob refrigeração à temperatura variável de dois a 8°C, durante 24 meses. A diluição-padrão deve ser com 5ml de solução fisiológica (0,9%), água estéril para injeção ou lidocaína,²¹ chegando-se à concentração de 3mg/ml. A medicação assim diluída deve ser armazenada em local refrigerado (4°C) e usada no período de quatro semanas, segundo a maioria dos autores.^{22,26}

Seu mecanismo de ação em queloides ainda não é totalmente elucidado.⁹ Em verrugas, sabe-se que a bleomicina induz necrose dos queratinócitos por meio de um processo inflamatório com expressão de várias moléculas de adesão.^{25,27} Em hemangiomas, causa danos em suas células endoteliais, que resultam em colapso, retração, fibrose e subsequente regressão tumoral.²⁸

Os efeitos tóxicos cutâneos que podem ser encontrados no uso da bleomicina, em dose variável de 200 a 300U, incluem hidradenite écrina neutrofílica, necrose dos queratinócitos, eritema flagelado, pustulose exantemática aguda, hiperpigmentação, fenômeno de Raynaud, gangrena, fibrose, edema, alopecia e alterações ungueais. Efeitos colaterais sistêmicos, como hepatotoxicidade, supressão da medula óssea, fibrose pulmonar e renal são relatadas quando em altas doses (superiores a 400U).^{21,23}

Bodokh e Brun²⁹ em 1996, foram os primeiros a relatar o uso de bleomicina como terapia em cicatrizes. Foram realizadas de três a cinco infiltrações, via intradérmica, em 31 queloides e cinco cicatrizes hipertróficas, no prazo de um mês. O resultado obtido, nas duas primeiras infiltrações, foi regressão total em 84% das cicatrizes, com redução significativa do volume queloidiano e do prejuízo funcional, na maioria dos pacientes.

Em outro estudo, España et al.³⁰ avaliaram 13 pacientes com queleide e cicatriz hipertrófica. Administrou-se a bleomicina através de múltiplas puncturas superficiais, em dose aplicada a cada 2cm², na concentração de 1,5IU/ml, e no máximo de 6ml por lesão. Os pacientes receberam entre uma e cinco aplicações, em intervalo de um a quatro meses. Após a primeira sessão, todos os pacientes relataram alívio de prurido; achatamento completo da cicatriz foi referido em sete casos (53,8%), e os demais seis casos (46,2%) apresentaram resolução superior a 75% da espessura da cicatriz. Ao fim de um ano de acompanhamento, verificou-se taxa de recorrência de dois casos (15,4%). Como complicação houve hiperpigmentação em dois casos (15,4%).

Saray e Güleç,³¹ em 2005, trataram 14 pacientes com 15 queloides ou cicatrizes hipertróficas, que não obtiveram resposta prévia a um mínimo de três aplicações intralesionais de triancinolona. Foram realizadas, mensalmente, infiltrações de bleomicina em solução de 0,1ml, na concentração de 0,15UI, para cada lesão. A administração da medicação foi realizada por meio de um jatoinjeter (MadaJet XL, Mada Inc., Carlstadt, NJ), respeitando o espaço de 0,5mm entre as aplicações. A dose aplicada em cada lesão foi de 0,4ml/cm², totalizando volume máximo de 3,5ml por sessão. Após quatro sessões em média todas as cicatrizes abordadas mostraram redução superior a 50% em altura; 73,3% delas apresentaram achatamento completo; com significância elevada em 6,7%, significativa em 13,3% e moderada em 6,7%. Esses resultados se mostraram mais relevantes quando

comparados às taxas demonstradas nos trabalhos anteriores de Bodokh e España. As complicações encontradas foram hiperpigmentação e atrofia dérmica.

No estudo de Naeini et al.,³² composto por 45 pacientes com queloides e cicatrizes hipertróficas, foi realizado teste terapêutico em dois grupos. O grupo A foi tratado com bleomicina, por tatuagem, e o grupo B com crioterapia associada com infiltrações intralesionais de triancinolona.

Na terapia combinada, as lesões inferiores a 100mm² mostraram resposta importante quando comparada às lesões maiores, ao passo que no grupo da bleomicina o tamanho das lesões não afetou na taxa de resolução. Observou-se que não houve diferença estatística entre os dois grupos nas lesões inferiores a 100mm²; nas lesões maiores, entretanto, a resposta terapêutica com a bleomicina foi significativamente maior.³²

Aggarwal et al.,³³ em 2008, revelaram resultados interessantes ao tratar 50 pacientes portadores de queleide e cicatriz hipertrófica com três aplicações de bleomicina em um intervalo de 15 dias. Dos 50 pacientes incluídos no estudo, 22 (44%) tiveram remissão total das lesões, 11 (22%) apresentaram resposta significativa na diminuição do tamanho das lesões, sete (14%) obtiveram achatamento adequado, e dez (20%) não responderam ao tratamento.

As complicações observadas foram: oito casos (16%) apresentaram ulceração após a segunda aplicação, com resolução em dez dias; 15 pacientes relataram dor, após a primeira aplicação; sete (14%) apresentaram hiperpigmentação, solucionada um ano depois; sete (14%) apresentaram recidiva em 18 meses; e nenhum caso demonstrou efeito colateral sistêmico da bleomicina.³³

Em 1998, Heller³⁴ testou a técnica de eletroquimioterapia em um grupo de 34 pacientes. Aplicou-se bleomicina intralesional combinada a impulsos elétricos (eletroporação) em tumores sólidos cutâneos - carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma e sarcoma de Kaposi. A técnica da eletroporação corresponde a modalidade terapêutica antitumoral local que aumenta a permeabilidade temporária das membranas celulares facilitando a entrada do agente quimioterápico e, assim, potencializando o efeito local medicamentoso. O resultado obtido mostrou a eficácia do tratamento nas neoplasias cutâneas, com efeito poupador de tecido e formação mínima de cicatrizes.

Manca et al.,¹⁹ em 2013, com base no estudo de Heller, realizaram pela primeira vez em um grupo de 20 pacientes com queleide e cicatriz hipertrófica eletroporação combinada com bleomicina intralesional. Nesse estudo, foi testada bleomicina diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%, na concentração de 1000UI/ml, intralesional, seguida de pulsos elétricos após 10 minutos da aplicação, resultando significativa redução das lesões, bem como de seu volume em 87% da amostra. Desses, 94% apresentaram diminuição superior a 50% de seu volume. Hiperpigmentação foi observada em 10% dos casos, e houve um caso de recorrência após 18 meses da primeira aplicação.

Kabel et al.,³⁵ recentemente avaliaram a eficácia e a segurança da infusão intralesional de 5-fluorouracil (5-FU) e bleomicina no tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas de 120 pacientes. A amostra foi dividida em três grupos; IA: 30 pa-

cientes testados com 5-FU, na concentração de 50mg/ml; IB: 30 pacientes testados com 5-FU combinado com triancinolona (40mg/ml); e grupo II: 60 pacientes testados com bleomicina na concentração de 1,5UI/ml.

As características avaliadas foram vascularização, pigmentação, elasticidade e altura. Quanto ao número de sessões de aplicação, observou-se no grupo IA variação de quatro a seis sessões; no grupo IB, cinco a seis sessões; e no grupo II, duas a seis sessões. Os resultados obtidos foram: diferença estatisticamente significativa entre os grupos I e melhora expressiva no grupo II (73%) quando comparada à do grupo I (IA 54% e IB 55%).

Recidiva foi observada somente no grupo I; 12 pacientes (40%) do grupo IA e 14 pacientes (46,67%) do grupo IB.

Os efeitos colaterais encontrados em todos os grupos foram hiperpigmentação, ulceração e dor. No grupo IA, hiperpigmentação estava presente em 20 pacientes (66,67%), ulceração em 18 pacientes (60%), e dor no local da injeção em 22 pacientes (73,33%). No grupo IB, hiperpigmentação em 18 pacientes (60%), ulceração em 18 pacientes (60%), e dor em dez pacientes (33,33%). Os efeitos secundários do grupo IB foram semelhantes aos do grupo IA, exceto para a dor, que diminuiu significativamente no grupo IB. No grupo II, hiperpigmentação estava presente em 42 pacientes (70%), ulceração em 14 pacientes (21,33%), e dor em todos os pacientes.

Concluiu-se que a injeção de bleomicina foi melhor e mais eficaz comparada à injeção de 5-FU intralesional, seja em monoterapia ou associada a triancinolona, no tratamento de cicatrizes hipertróficas e queloides.³⁵

CONCLUSÃO

Queloides e cicatrizes hipertróficas são cicatrizes patológicas. Ocorrem após qualquer injúria cutânea, pela proliferação exagerada e inadequada do tecido fibroblástico na derme. Muitas vezes causam deformidades funcionais e estéticas, desconforto, estresse psicológico e piora da qualidade de vida dos pacientes.

O entendimento de suas semelhanças e suas diferenças é de extrema importância para seu manejo terapêutico.

Atualmente encontram-se na literatura várias opções terapêuticas para cicatrizes hipertróficas e queloides; estudos recentes, entretanto, têm demonstrado a relevância da bleomicina injetável sobre os demais tratamentos. Várias análises estatísticas mostram complicação mínima (dor, ulceração superficial e hiperpigmentação transitória), baixa recorrência, excelentes taxas de regressão lesional, significativa diminuição sintomática e importante melhora na qualidade de vida desses pacientes.

A facilidade de aplicação, eficácia e pouco efeito colateral dessa droga desafiam os dermatologistas a utilizar a bleomicina como primeira opção terapêutica em queloides e cicatrizes hipertróficas. ●

REFERÊNCIAS

1. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Keloid or Hypertrophic Scar The Controversy: Review of the Literature. *Ann Plast Surg* 2005;54(6):676-80.
2. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. *Clin Dermatol*. 2007; 25(1):26-32.
3. Romanelli M, Dini V, Miteva M, Romanelli P. Dermal hypertrophies. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3rd ed. New York: Elsevier; 2012. p. 1621-24.
4. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(1):3-8.
5. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: A useful guide. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries*. 2014;40(7):1255-66.
6. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17(1-2):113-25.
7. Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics*. 2014;69(8):565-73.
8. Bran GM, Goessler UR, Hormann K, Riedel F, Sadick H. Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int J Mol Med*. 2009;24(3):283-93
9. Jones CD, Guiot L, Samy M, Gorman M, Tehrani H. The Use of Chemotherapeutics for the Treatment of Keloid Scars. *Dermatology Reports*. 2015;7(2):5880.
10. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Advances in Wound Care*. 2015;4(3):119-36.
11. English RS, Shenefelt PD. Keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 1999;25(8):631-8.
12. Berman B, Perez OA, Konda S, Kohut BE, Viera MH, Delgado S, et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg*. 2007; 33(11):1291-303.
13. Goldenberg G, Lubner AJ. Use of Intralesional Cryosurgery as an Innovative Therapy for Keloid Scars and a Review of Current Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(7):23-6.
14. Murray JC. Keloids and hypertrophic scars. *Clin Dermatol*. 1994;12(1):27-37.
15. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):253-60.
16. Wang XQ, Liu YK, Qing C, Lu SL. A review of the effectiveness of antimetabolic drug injections for hypertrophic scars and keloids. *Ann Plast Surg*. 2009;63(6):688-92.
17. Viera MH, Caperton CV, Berman B. Advances in the treatment of keloids. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(5):468-80.
18. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1745-57
19. Manca G, Pandolfi P, Gregorelli C, Cadossi M, de Terlizzi F. Treatment of keloids and hypertrophic scars with bleomycin and electroporation. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(4):621e-630e.
20. Lee JH, Burm JS, Yang WY, Kang SY, Byun SW. Treatment of Verruca Vulgaris in Both External Auditory canals Using Bleomycin Injections. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(3):295-7.
21. Yagoda A, Mukherji B, Young C, Etcubanas E, Lamonte C, Smith JR, Tan CT, Krakoff IH. Bleomycin, an antitumor antibiotic. Clinical experience in 274 patients. *Ann Intern Med*. 1972;77(6):861-70.
22. Saitta P, Krishnamurthy K, Brown LH. Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications. *Dermatol Surg*. 2008;34(10):1299-313.
23. Yamamoto T. Bleomycin and the skin. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):869-75.
24. Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, Kerr C, Mulliken JB, Greene AK, et al. Safety and Efficacy of Bleomycin Sclerotherapy for Microcystic Lymphatic Malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37(6):1476-81.
25. Chan S, Middleton RK. Bleomycin treatment of warts. *DICP*. 1990;24(10):952-3.
26. Bunney M, Nolan M, Buxton P, Going SM, Prescott RJ. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin; a controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 1984;111(2):197-207.
27. Shridharani SM, Magarakis M, Manson PN, Singh NK, et al. The emerging role of antineoplastic agents in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a review. *Ann Plast Surg*. 2010;64(3):355-61.
28. Omidvari S, Nezakatgoo N, Ahmadloo N, Mohammadianpanah M, Mosalaei A. Role of Intralesional Bleomycin in the Treatment of Complicated Hemangiomas: Prospective Clinical Study. *Dermatol Surg*. 2005;31(5):499-501.
29. Bodokh I, Brun P. Treatment of keloid with intralesional bleomycin. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123(12):791-4.
30. España A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatol Surg*. 2001;27(1):23-7.
31. Saray Y, Güleç AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. *Int J Dermatol*. 2005;44(9):777-84.
32. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006; 32(8):1023-30.
33. Aggarwal H, Saxena A, Lubana PS, Mathur RK, Jain DK. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleomycin. *J Cosm Dermatol*. 2008;7(1):43-49.
34. Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS, Puleo CA, DeConti RC, Gilbert RA, et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer*. 1998;83(1):148-57.
35. Kabel AM, Sabry HH, Sorour NE, Moharm FM. Comparative study between intralesional injection of bleomycin and 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Dermatol & Dermatol Surg* 2016;20(1):32-38

Perguntas para educação médica continuada - EMCD

- 1) **A opção correspondente às diferenças entre cicatriz hipertrófica e quelóide é:**
 - A. caracteristicamente os queloides surgem nas primeiras semanas após o ferimento, enquanto a cicatriz hipertrófica se apresenta no terceiro ou quarto mês após a lesão.
 - B. a cicatriz hipertrófica é mais comum em negros, e o quelóide é mais comum em peles claras.
 - C. ambos apresentam regressão espontânea.
 - D. o quelóide se estende além do limite da lesão tissular original, enquanto a cicatriz hipertrófica mantém-se aquém desse limite.
 - E. os queloides são mais frequentes do que cicatrizes hipertróficas
- 2) **Na cicatrização anormal das feridas estão envolvidas as seguintes citocinas, exceto:**
 - A. EGF
 - B. IGF
 - C. PDGF
 - D. TGF- β .
 - E. TGF- α .
- 3) **São características do quelóide, exceto:**
 - A. acomete população africana, asiática e hispânica.
 - B. acomete somente adultos maiores de 30 anos.
 - C. maior envolvimento com trauma local.
 - D. cicatriz com elevada tensão.
 - E. predisposição genética fortemente envolvida.
- 4) **Sobre a cicatriz hipertrófica pode-se afirmar que:**
 - A. é menos prevalente que o quelóide.
 - B. associa-se a fototipos mais altos.
 - C. acomete áreas de trauma.
 - D. não tende a regressão espontânea.
 - E. ocorre precocemente ao trauma.
- 5) **Sobre a histologia do quelóide, é correto afirmar que:**
 - A. predomina colágeno tipo III.
 - B. as fibras de colágeno se dispõem em paralelo.
 - C. as fibras se dispõem de forma desordenada.
 - D. o colágeno está em excesso na epiderme.
 - E. há presença de elevado número de fibroblastos dispostos paralelos à pele.
- 6) **A bleomicina é um:**
 - A. anti-inflamatório.
 - B. analgésico.
 - C. agente quimioterápico.
 - D. anestésico.
 - E. agente imunobiológico.
- 7) **A bleomicina intralesional pode ser usada nas seguintes patologias, exceto:**
 - A. quelóides e cicatrizes hipertróficas.
 - B. verrugas.
 - C. hemangiomas.
 - D. condiloma acuminado.
 - E. melanoma.
- 8) **São efeitos adversos da bleomicina, exceto:**
 - A. hidradenite écrina neutrofílica.
 - B. necrose dos queratinócitos.
 - C. eritema flagelado.
 - D. pustulose exantemática aguda.
 - E. hipopigmentação.
- 9) **A eletroquimioterapia corresponde a, exceto:**
 - A. bleomicina intralesional combinada a impulsos elétricos (eletroporação) .
 - B. indicação no tratamento de tumores sólidos cutâneos: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma e sarcoma de Kaposi.
 - C. modalidade terapêutica antitumoral local que diminui a permeabilidade temporária das membranas celulares.
 - D. facilitação da entrada do agente quimioterápico e potencialização do efeito local medicamentoso.
 - E. evitação de doses elevadas do medicamento.
- 10) **Quais tratamentos podem ser realizados na cicatriz hipertrófica e quelóide?**
 - A. 5-fluorouracil.
 - B. Verapamil.
 - C. Bleomicina intralesional.
 - D. Tacrolimus.
 - E. Todos acima.

Gabarito

Abordagem cirúrgica de cicatrizes. 2015;8(1):11-20.

1D, 2B, 3E, 4A, 5D, 6B, 7C, 8D, 9B, 10E

As respostas devem ser encaminhadas diretamente pelo site www.surgicalcosmetic.org.br.

A data limite para responder ao questionário constará no site da revista.

Artigo Original

Autores:

Kelly Cristina Signor¹
Denise Steiner²
Dirlene Roth³
Miguel Luiz Batista Júnior⁴
Luciana Gasques de Souza⁵
Kaltinaitis Benetton Nunes Hypolito dos Santos⁶

¹ Dermatologista. Clínica privada - Cuiabá (MT), Brasil.

² Dermatologista. Chefe do Serviço de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) - São Paulo (SP), Brasil.

³ Dermatologista. Preceptora do Ambulatório de Cirurgia Dermatológica, Cabelos e Unhas da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Pesquisador do Núcleo Integrado de Biotecnologia e chefe do Laboratório de Biologia do Tecido Adiposo (LaBiTA) da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) - São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Dermatologista. Estagiária em cosmiaatria e laser no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, Laboratório de Biologia do Tecido Adiposo (LaBiTA) da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Kelly Cristina Signor
Rua Dom Antônio Cândido Alvarenga 170
Centro
08780-070 - Mogi das Cruzes - SP
E-mail: kellysignor@gmail.com

Data de recebimento: 14/05/2016

Data de aprovação: 01/06/2016

Trabalho realizado na Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) - São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

Fração vascular estromal, uma nova terapêutica no fotoenvelhecimento: estudo comparativo e controlado

Stromal vascular fraction, a new therapy in photoaging: a comparative controlled study

<http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682824>

RESUMO

Introdução: A fração vascular estromal derivada do tecido adiposo é fonte rica de diferentes células, contendo grande população de células-tronco, que tem capacidade de diferenciação para diversas linhagens. Em dermatologia, há diversos estudos sobre a eficácia das células-tronco, que apresentam ação antioxidante e efeitos no rejuvenescimento. No entanto, ainda são poucos os relatos sobre os efeitos antienvhecimento da fração vascular estromal.

Objetivo: Avaliar a efetividade da fração vascular estromal no rejuvenescimento facial.

Métodos: Estudo prospectivo, comparativo e controlado, com 10 pacientes divididos em dois grupos e submetidos a tratamento do sulco nasogeniano com: Grupo 1: fração vascular estromal e Grupo 2: preenchedor convencional: hidroxapatita de cálcio. Foram realizadas avaliações clínica, fotográfica e histológica com análise estatística dos dados.

Resultado: Ambas as técnicas produziram resultados satisfatórios e semelhantes.

Conclusões: A aplicação da fração vascular estromal é técnica relativamente nova que apresenta bons resultados clínicos, sendo opção promissora para o rejuvenescimento.

Palavras-chave: células-tronco adultas; envelhecimento da pele; rejuvenescimento

ABSTRACT

Introduction: Stromal vascular fraction derived from adipose tissue is a rich source of different cells, containing large amounts of stem cells, which ability for differentiation into various strains. In dermatology, there are several studies on the effectiveness of stem cells, which present antioxidant and rejuvenating effects. However, there are few reports about the anti-aging effects of stromal vascular fraction.

Objective: To evaluate the effectiveness of stromal vascular fraction in facial rejuvenation.

Methods: A prospective, comparative, controlled study was carried out, with 10 patients divided into two groups and subjected to treatment of nasolabial folds with: Group 1: stromal vascular fraction and Group 2: conventional filler (calcium hydroxyapatite). Clinical, photographic and histological evaluations were conducted, with statistical analysis of data.

Results: Both techniques produced satisfactory results and were similar.

Conclusion: Application of stromal vascular fraction is a relatively new technique that presents good clinical results and is a promising option for rejuvenation.

Keywords: adult stem cells; skin aging; rejuvenation

INTRODUÇÃO

As células-tronco adultas têm sido o foco de muitos estudos, devido à ausência dos problemas éticos que as células-tronco embrionárias apresentam, assim como de potencial carcinogênico. Entre as células-tronco adultas, as células estaminais derivadas de tecido adiposo (*adipose-derived stem cells* -ADSCs) têm essencialmente as mesmas propriedades das células-tronco derivadas da medula óssea.¹ Além disso, apresentam vantagens em maior acessibilidade e abundância relativa em comparação com outros tipos de células estaminais adultas. Experimentos usando ADSCs têm sido explorados com mais frequência nos últimos anos. Em dermatologia, há diversos estudos sobre a aplicação eficaz das células-tronco, tais como ação antioxidante e efeitos no rejuvenescimento.²⁻⁴ Dentre as últimas publicações, destacam-se os efeitos das ADSC na cicatrização de feridas; também seu papel na pele com fotodano e envelhecida tem sido tema de grande atenção.⁵

A fração vascular estromal (FVE) do tecido adiposo é fonte rica de pré-adipócitos, células-tronco mesenquimais, células progenitoras endoteliais, células T e B, monócitos, macrófagos e fibroblastos. Pelo fato de conter grande população de células-tronco derivadas do tecido adiposo, tem capacidade de diferenciação em diversas linhagens.^{6,7}

O envelhecimento da pele envolve uma série de diferentes processos degenerativos, bem como significativa diminuição do colágeno produzidos pelos fibroblastos. Várias citocinas e fatores de crescimento estão também envolvidos, estimulando a síntese de colágeno pelos fibroblastos para o rejuvenescimento da pele.⁶

A medicina regenerativa que usa células-tronco e fatores de crescimento do próprio corpo é estratégia terapêutica alternativa para reparação de tecidos danificados. No entanto, ainda existem poucos relatos sobre os efeitos antienvelhecimentos da FVE derivada do tecido adiposo.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de FVE no estímulo à neocolagênese e comparar seus efeitos com os de um preenchedor sintético (hidroxiapatita de cálcio) de uso convencional.

MÉTODOS

Estudo prospectivo, comparativo e controlado, realizado no Departamento de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes, incluindo dez pacientes do sexo feminino, entre 30 e 45 anos com fototipos de I a V, segundo a classificação de Fitzpatrick, que apresentavam sulcos nasogenianos acentuados.

Elas concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento. O trabalho foi aprovado pelo Comitê da Ética e Pesquisa da instituição.

Os critérios de exclusão foram: gestantes e lactantes, história de imunossupressão, distúrbios de deficiência imunológica ou uso de medicamentos imunossupressores, comorbidade descompensada, história de quelóide ou cicatriz hipertrófica, tratamento da pele com laser ou outros dispositivos, nos seis meses prévios ao início ou durante o curso do estudo e uso prévio de toxina botulínica, injeções de gordura ou preenchedores na área a ser tratada.

A amostra foi dividida em dois grupos, o Grupo 1 com cinco pacientes submetidos à aplicação da FVE na região do sulco nasogeniano bilateralmente, e o Grupo 2 com cinco pacientes submetidos à aplicação de preenchedor sintético de hidroxiapatita de cálcio na mesma região.

Métodos de avaliação: incluíram análise clínica e fotográfica antes e após o tratamento, bem como avaliação histológica com coloração convencional para análise dos tecidos com hematoxilina eosina (HE) e coloração específica para fibras colágenas (picrossirius).

Obtenção do tecido adiposo: realização de minilipoaspiração na face posterior da coxa para obtenção do tecido adiposo no subcutâneo. O procedimento foi realizado em centro cirúrgico com medidas adequadas de assepsia e antissepsia. Aproximadamente 50ml de gordura foram aspirados mediante técnica manual atraumática sob baixa pressão.

Obtenção da fração vascular estromal – FVE: a- lavagem do material obtido pela lipoaspiração com solução PBS (*phosphate-buffered saline solution*) para remoção de debris e células vermelhas; b- separação em três tubos contendo 1g de material adiposo e 1ml de colagenase (tipo Sigma); c- imersão dos tubos em água a 37 graus com agitação constante durante 45 minutos; d- centrifugação durante 10 minutos seguida de separação das partes com a retirada da matriz, permanecendo apenas a fração vascular estromal e o adipócito.⁶

Injeção: nas áreas destinadas ao tratamento foi realizada assepsia com agente não alcoólico suave e não abrasivo. O procedimento consistiu em injetar 1ml de FVE na derme profunda com agulha de calibre 26 na região do sulco nasogeniano nos pacientes do Grupo 1. Nos do Grupo 2, foi injetado 1ml de preenchedor sintético hidroxiapatita de cálcio na derme profunda, com agulha semelhante, na mesma região.

Após assepsia adequada e anestesia local com lidocaína com vasoconstritor, foi realizada biópsia de controle pré-tratamento com *punch* número 3, na região retroauricular direita, e em seguida foram injetados 1ml de FVE e hidroxiapatita de cálcio na região retroauricular visando coletar material para biópsias de controle, procedimentos realizados 30 e 90 dias após.

RESULTADOS

No decorrer do trabalho, tivemos a desistência de dois pacientes do grupo do preenchedor (Grupo 2), mantendo-se, portanto, três pacientes até o término da pesquisa. O número de pacientes no Grupo 1 permaneceu inalterado.

Quanto à análise histológica, foram feitas avaliações com hematoxilina eosina (HE) e picrossirius, coloração específica para quantificação de colágeno nos tecidos cujas fibras colágenas encontram-se coradas em vermelho (Figura 1). A análise estatística para quantificação de colágeno total foi realizada de forma generalizada, inicialmente, não havendo separação de grupos. Observou-se média inicial de 76% de colágeno no tecido analisado e de 84,7% após a intervenção. Pelo teste t de Student não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes nos períodos pré e pós-tratamento ($p = 0,067$), porém os

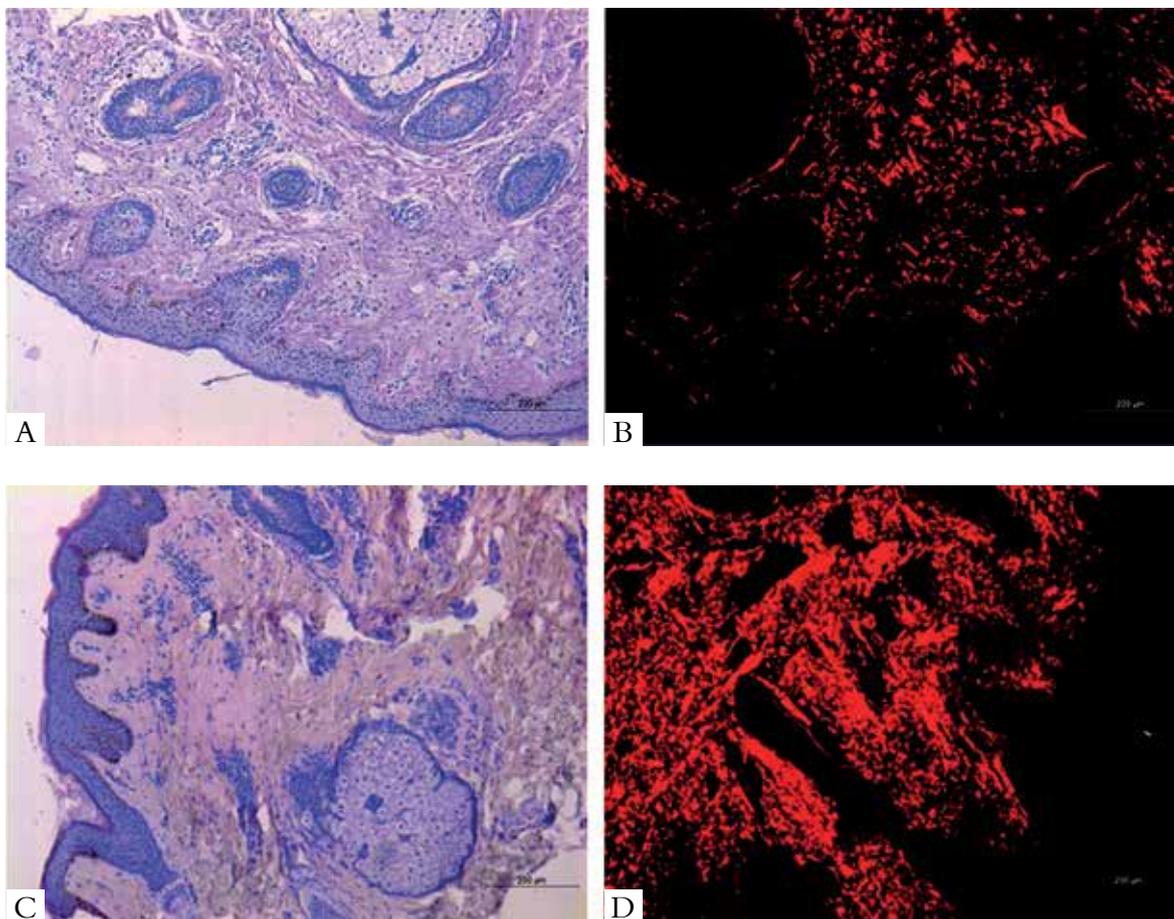


FIGURA 1: A e B. Biópsia prévia ao procedimento – grupo com FVE. Coloração HE 40x à esquerda. Coloração de picrossirius evidenciando as fibras colágenas em vermelho.
C e D. Biópsia pós-procedimento – grupo com FVE. Coloração HE 40 X à esquerda. Coloração picrossirius evidenciando as fibras colágenas em vermelho (observa-se maior densidade das fibras em relação à imagem anterior)

resultados mostraram certa tendência à significância estatística (provavelmente devido ao número reduzido de pacientes).

A avaliação individual dos grupos, quanto ao percentual de colágeno, mostrou no grupo da FVE pré de 78% e pós de 85%; o grupo do preenchedor de hidroxapatita de cálcio apresentou pré de 71% e pós de 82,9% (Gráfico 1). Com esses dados, observou-se que individualmente obtivemos melhora discretamente superior no grupo da FVE. Como avaliação global e fidedigna conclui-se, então, que realmente não houve significância estatística entre os dois grupos.

A análise do colágeno no período pré-intervenção, comparando-se os dois grupos pelo teste Mann Whitney, mostrou que também não houve significância estatística ($p = 0,29$). Essa análise comparativa pré-intervenção do colágeno evidencia que a comparação foi realizada entre grupos semelhantes sem grandes discrepâncias individuais que pudessem gerar viés nos resultados finais. Com base nesse mesmo teste, foi avaliada a quantificação do colágeno no período pós-intervenção, comparando-se os grupos 1 e 2, que apontou ausência de significância estatística entre eles ($p = 0,54$).

Quanto à espessura da derme, avaliada em milímetros (mm), foram realizadas as mesmas análises. Na avaliação global dos pacientes a espessura média no período prévio foi de 2,22mm e no pós-procedimento, de 1,26mm. Pelo teste t de Student não houve diferença estatisticamente significativa entre as

avaliações de espessura dos pacientes no pré e no pós-procedimento ($p = 0,21$).

Na avaliação individual, no Grupo 1 obtivemos média da espessura no pré-procedimento de 2,44mm e de 1,72mm no pós-procedimento. No Grupo 2, por sua vez, a média da espessura da derme no pré foi 1,86mm e no pós-procedimento, 1,83mm. Obtivemos resultados de espessura diminuída após a aplicação da FVE e do preenchedor, resultados que não conferem com o aumento da quantificação do colágeno referenciada pela coloração de picrossirius. Uma explicação para essa discrepância nos valores de espessura, seria o fato de que as biópsias não foram realizadas pelo mesmo examinador nos períodos pré e pós; a avaliação histológica também não foi realizada pelo mesmo profissional.

Quando se compara a espessura no pré-intervenção entre os grupos 1 e 2, observa-se que não houve diferença estatística ($p = 0,549$). O mesmo foi feito no pós-procedimento, não sendo também observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,64$).

Na avaliação clínica e fotográfica, realizada por meio de questionário respondido pelo paciente e com avaliação de observador médico, foi evidenciada melhora moderada, classificada como resultado final satisfatório por ambos os observadores (Figura 2).

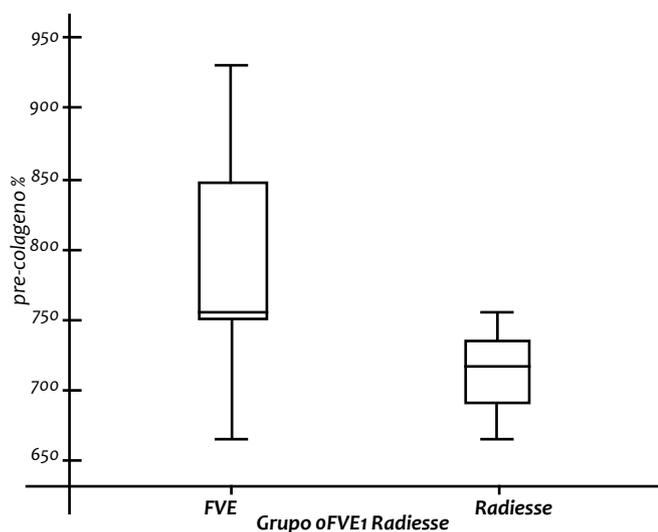


GRÁFICO 1A: Avaliação do percentual de colágeno pré-procedimento – grupo FVE versus grupo com preenchedor convencional

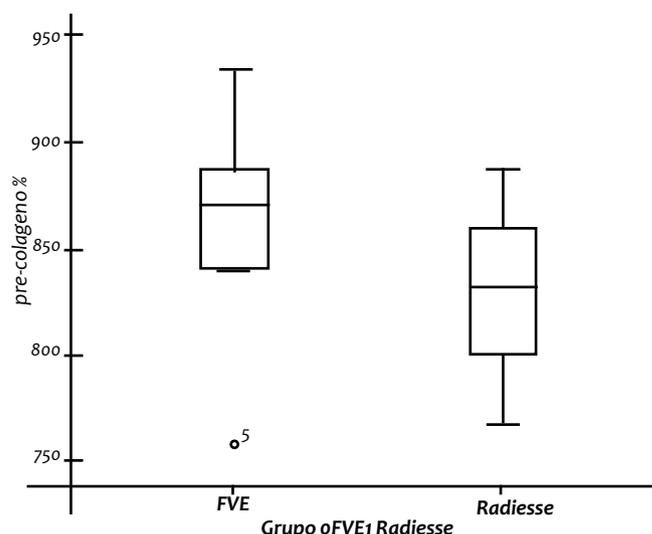


GRÁFICO 1B: Avaliação do percentual de colágeno pós-procedimento – Grupo FVE versus grupo com preenchedor convencional



FIGURA 2: A Sulco nasogeniano antes do procedimento da aplicação da FVE; B Sulco nasogeniano após o procedimento da aplicação da FVE

DISCUSSÃO

Com a evolução do envelhecimento, a pele sofre alterações tais como pigmentação irregular, afinamento e perda de elasticidade. Os fatores que desencadeiam o envelhecimento da pele podem ser intrínsecos ou cronológicos, compondo um processo natural, relacionado a fatores genéticos, encurtamento dos telômeros e ação dos radicais livres; e extrínsecos, constituindo o fotoenvelhecimento, que é a ação da radiação solar sobre os fatores intrínsecos.

A medicina regenerativa que usa células-tronco do próprio corpo e fatores de crescimento é uma estratégia terapêutica alternativa para reparação de tecidos danificados, e está se tornando terapia baseada em células predominante. Células-tronco derivadas de tecido adiposo (ADSCs) secretam fatores de crescimento tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento de hepatócitos (HGF) e fator transforma-

dor de crescimento-beta1 (TGF-β1). Essas proteínas controlam o dano das células vizinhas. Recentemente, a produção e secreção de fatores de crescimento tem-se identificado como essencial função de ADSCs, e muitos efeitos de rejuvenescimento na pele foram demonstrados.⁸⁻¹⁰ Por exemplo, demonstrou-se que ADSCs estimularam a síntese de colágeno e migração dérmica de fibroblastos durante o processo de cicatrização de feridas.¹¹ Além disso, os fatores secretados das ADSCs protegem os fibroblastos dérmicos contra o estresse oxidativo induzido por radiação UVB e produtos químicos.¹¹

Evidências reforçam o papel crítico dos fatores de crescimento derivados das ADSCs na cicatrização de feridas, no efeito antioxidante e na melhora da textura e do aspecto das rugas da pele, evidenciando que podem ser bons candidatos ao tratamento do fotoenvelhecimento.^{9,10}

A FVE do tecido adiposo é fonte rica em pré-adipócitos, células-tronco mesenquimais e células progenitoras endoteliais, que têm grande capacidade de diferenciação em diversas linhagens. Por esse motivo, vem sendo amplamente estudada em procedimentos estéticos, correção de cicatrizes e tratamento de ritídes e sulcos profundos no fotoenvelhecimento.

Em outros estudos recentes também foi evidenciado que a associação de células-tronco derivadas do tecido adiposo com enxertos de gordura mostrou resultados satisfatórios e mais duradouros, sendo a sobrevivência do adipócito um dos principais fatores que interferem diretamente no sucesso dos enxertos.

Em nosso estudo, visamos avaliar o efeito da FVE no tratamento de sulcos profundos e constatamos que houve melhora clínica percebida pelas pacientes e pelo médico observador, comprovada pelo aumento do percentual das fibras colágenas com a coloração de picrossirius. Quanto à espessura da derme, na maioria dos pacientes não houve aumento significativo em relação ao controle, conforme esperávamos. Uma explicação para o fato pode estar relacionada a erro de técnica no momento da realização da biópsia, talvez realizada em áreas contendo toda a espessura da derme e subcutâneo e áreas sem a presença de todas as camadas da derme, justificando, assim, a manutenção da espessura ou até mesmo sua diminuição após o procedimento. Esse fato poderia ter sido evitado pela medição individualizada das espessuras da derme superior, média e profunda do controle e do pós-procedimento.

Quando se compara a aplicação da FVE com a do preenchedor sintético hidroxiapatita de cálcio, quanto à melhora clínica observa-se que ela foi discretamente maior com o preenchedor, o que foi evidenciado no pós-procedimento pelo efeito do edema local e, nos primeiros meses, comprovado também pelo aumento das fibras colágenas. Quanto à espessura,

ocorreu mais uma vez o provável viés de erro técnico, não tendo sido visualizado aumento da espessura com o uso do preenchedor conforme o esperado.

Na avaliação e comparação dos dois grupos não foi possível observar superioridade de um ou outro. Observamos que os resultados em percentuais foram semelhantes, e não houve significância estatística que pudesse beneficiar um ou outro grupo. Vale ressaltar que nosso projeto foi realizado com número pequeno de pacientes e que melhores análises são feitas em grupos maiores, com preditores de maior fidedignidade.

No presente estudo nenhum grupo apresentou complicações sérias; citamos apenas hematoma local no grupo 1 e hematoma e edema no grupo 2, resolvidos em sete dias após o procedimento. As pacientes queixaram-se de dor tolerável no momento da aplicação nos dois grupos.

Nesse projeto podemos observar que ambas as técnicas para tratamento de sulcos faciais aplicação da FVE ou com preenchedor com hidroxiapatita de cálcio obtiveram resultados satisfatórios e semelhantes entre si, não sendo possível afirmar superioridade de uma delas.

A aplicação da FVE é técnica relativamente nova, que apresenta bons resultados clínicos, com comprovação histológica, mas que necessita de mais estudos para padronização da obtenção do material, bem como para o desenvolvimento das técnicas de aplicação.

CONCLUSÃO

O uso da FVE é nova opção de tratamento no fotoenvelhecimento, conforme a observação dos resultados obtidos neste estudo. Esse procedimento deverá ser aprimorado e vem sendo amplamente discutido, principalmente pela possibilidade de ser realizado com material autólogo. ●

REFERÊNCIAS

1. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292(5819):154-6.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz, MA, Swiergiel, JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-7.
3. Verfaillie CM. Adult stem cells: assessing the case for pluripotency. *Trends Cell Biol*. 2002;12(11):502-8.
4. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(4):568-84.
5. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24(5):1294-301.
6. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999; 284(5411):143-7.
7. Jones DL, Wagers AJ. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(1):11-21.
8. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):703-13.
9. Gimble J, Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytherapy*. 2003;5(5):362-9.
10. Prunet-Marcassus B, Cousin B, Caton D, André M, Pénicaud L, Casteilla L. From heterogeneity to plasticity in adipose tissues: site-specific differences. *Exp Cell Res* 2006;312(6):727-36.
11. Salabian AA, Widgrow AD, Evans GR. Stem Cells in Plastic Surgery: A Review of Current Clinical and Translational Applications. *Arch Plast Surg*. 2013; 40(6):666-75.

Estudo retrospectivo clinicoepidemiológico dos tumores glômicos diagnosticados ao longo de 16 anos em unidade de referência

Clinical epidemiological retrospective study of glomus tumors diagnosed over 16 years in a reference unit

Autores:

Agnes Mayumi Nakano Oliveira¹
Ivander Bastazini Júnior²
Tatiana Cristina Pedro Cordeiro de Andrade³
Cleverson Teixeira Soares⁴

¹ Especializanda do terceiro ano de dermatologia no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

² Chefe da Seção de Clínica Médica e Cirurgia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

³ Residente do terceiro ano de dermatologia no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

⁴ Chefe da Seção de Anatomia Patológica do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

Correspondência para:

Agnes Mayumi Nakano Oliveira
Rodovia Comandante João Ribeiro de Barros, km 225-226
17039-800 – Bauru – SP
E-mail: agnesnakano@gmail.com

Data de recebimento: 05/04/2016
Data de aprovação: 27/05/2016

Trabalho realizado no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

<http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682804>

RESUMO

Introdução: O tumor glômico é neoplasia benigna e rara que se apresenta como nódulo solitário e doloroso de localização principalmente subungueal. Apresenta manifestações clínicas características como dor paroxística e sensibilidade à pressão local e ao frio.

Objetivo: Realizar levantamento clinicoepidemiológico dos tumores glômicos diagnosticados em unidade de referência em 16 anos.

Métodos: Estudo retrospectivo analisando dados clínicos e epidemiológicos de 15 pacientes com diagnóstico de tumor glômico confirmado pelo laudo histopatológico no período de 2000 a 2016. Foram avaliados dados como idade, sexo, localização do tumor, sintomas associados, duração dos sintomas até o diagnóstico, apresentação clínica, tipo histológico e recidiva após a cirurgia.

Resultados: Foram diagnosticados 15 casos, em 11 mulheres (73,3%) e quatro homens (26,7%). A média de idade foi 63 anos. A localização mais frequente foi a região subungueal. O tempo médio da duração dos sintomas até o diagnóstico foi de oito anos.

Conclusões: Neste estudo, o número de casos de tumor glômico oscilou ao longo desses 16 anos, com média de 0,9 caso/ano. Observou-se maior prevalência em mulheres com mais de 60 anos, na região subungueal e do subtipo histológico glômico sólido.

Palavras-chave: tumor glômico; doenças da unha; neoplasias

ABSTRACT

Introduction: Glomus tumor is a benign and rare neoplasm that appears as solitary and painful nodule, mainly subungual. It presents characteristic clinical manifestations such as paroxysmal pain and sensitivity to local pressure and to cold.

Objective: To conduct a clinical epidemiological survey of glomus tumors diagnosed in a reference unit in 16 years.

Methods: Retrospective study assessing clinical and epidemiological data of 15 patients with glomus tumor confirmed by histopathological report from 2000 to 2016. Data on age, gender, tumor location, associated symptoms, duration of symptoms until diagnosis, clinical presentation, histological type and recurrence after surgery were analysed.

Results: Fifteen cases were diagnosed, 11 in women (73.3%) and four in men (26.7%). Mean age was 63 years. The most frequent location was the subungual region. Mean duration of symptoms until diagnosis was 8 years.

Conclusions: In this study, the number of cases of glomus tumor fluctuated throughout these 16 years, with a mean of 0.9 cases/year. A higher prevalence in women over 60 years, subungual region location and solid glomus histologic subtype was observed.

Keywords: glomus tumor; nail diseases; neoplasms

INTRODUÇÃO

O corpo glômico é anastomose arteriovenosa altamente especializada responsável pela termorregulação.¹ Está localizado na derme reticular em todo o tegumento e apresenta-se em altas concentrações nas extremidades digitais, especialmente sob a unha.² Por isso, a localização mais comum do tumor é nas mãos (75% dos casos), com predileção pelas pontas dos dedos e espaço subungueal.¹ Outros locais foram citados na literatura, como sistema nervoso central, estômago, fígado, mediastino, traqueia, pulmões, ossos, articulações e genitais. O tumor glômico é hamartoma benigno do corpo glômico.¹ Representa percentual que varia de um a 4,5% dos tumores das mãos.^{3,4} Foi descrito pela primeira vez em 1812, por Wood, como tumor subcutâneo muito doloroso, com crescimento lento e sensível à variação de temperatura.^{2,4} Apresenta-se como nódulo intensamente doloroso, pequeno, de coloração roxa ou azulada, com sensibilidade ao frio e doloroso ao toque.^{1,4} As localizações múltiplas são incomuns e ocorrem principalmente em crianças de até 16 anos.² Os tumores solitários são encontrados normalmente em adultos, em geral entre 30 e 50 anos de idade, na localização subungueal, predominando no gênero feminino.^{1,4} Tumores solitários ou múltiplos têm sido descritos associados a neurofibromatose tipo 1.¹ As formas congênitas e hereditárias apresentam herança autossômica dominante.³ O tumor ocorre pela hiperplasia de uma ou mais partes normais do corpo glômico.² A dor se desenvolve a partir da contração das células glômicas.² Clinicamente ocorre hiperestesia e/ou dor localizada, paroxística, que se acentua com exposição ao frio.² A hipersensibilidade ao frio é observada em percentual que varia de 63 a 100% dos casos localizados nas mãos, mas raramente é encontrada nos tumores extradigitais. A combinação da ressonância magnética, testes clínicos e exame histopatológico possibilita o diagnóstico.² Existem três testes clínicos principais para o diagnóstico desse tumor.^{2,4} O primeiro é o teste de Love (*Love's pin test*), em que se pressiona suavemente com a ponta de um alfinete ou clipe a área em que se localiza a dor; nos tumores subungueais a pressão é dirigida para a lâmina ungueal em diferentes localizações até que a área exata da sensibilidade seja encontrada.^{2,4} Para um teste positivo, o paciente deve sentir dor intensa, às vezes com a retirada da mão.² O teste de Hildreth envolve a colocação de um torniquete na base do dígito em que se localiza o tumor, com repetição do teste de Love.^{2,4} Para um resultado positivo, o paciente não deve sentir dor.^{2,4} O terceiro é teste da sensibilidade ao frio, que deverá produzir aumento da dor com exposição ao frio.²

Associados aos testes clínicos, os exames de imagem de alta resolução, como a ressonância magnética, têm constituído método valioso para o diagnóstico do tumor glômico. A maioria desses tumores apresenta alta intensidade do sinal em T2 e realce intenso após injeção de gadolínio.² A radiografia simples pode evidenciar erosão óssea sugerindo o diagnóstico, porém é achado raro, presente em apenas 22% dos casos.^{3,4} Outros exames têm sido citados, mas pouco contribuem para o diagnóstico.⁴

Ao exame histopatológico o tumor glômico caracteri-

za-se por pequenos vasos com endotélio normal, circunscritos por ninhos compactos de células poligonais com núcleos arredondados, centrais e citoplasma eosinofílico.⁵ São descritas sete formas histológicas distintas. O glomangioma, que é a variante mais comum, tem componente vascular proeminente, podendo a luz dos vasos estar dilatada ou cavernosa. Alguns casos podem exibir hialinização das paredes dos vasos e mostrar trombos no seu interior. O glomangiomioma é tipo raro, caracterizado por células musculares maiores e em maior número circundando os espaços vasculares. Outros tipos são citados, como os tumores glômicos sólido, simplástico, glomangiomatose, infiltrado e maligno.⁵ O tratamento cirúrgico leva à completa resolução dos sintomas na maioria dos casos.^{1,3} A recidiva após a cirurgia ocorre em percentual que varia de quatro a 15%, dependendo da série.¹ A transformação maligna é rara – menos de 1% dos casos de tumores glômicos – e se manifesta mais comumente em localizações não acrais.⁶

O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento clinicoepidemiológico dos tumores glômicos diagnosticados em uma unidade de referência no período de 16 anos.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, de revisão dos prontuários de pacientes diagnosticados com tumor glômico na Divisão de Dermatologia do Instituto Lauro de Sousa Lima, Bauru, São Paulo, Brasil, no período de 16 anos (de 01/01/2000 a 01/01/2016). Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, localização do tumor, sintomas associados, duração dos sintomas até o diagnóstico, apresentação clínica, tipo histológico e recidiva após a cirurgia.

RESULTADOS

Entre 2000 e 2016 foram diagnosticados 15 casos de tumor glômico, correspondentes a 11 mulheres (73,3%) e quatro homens (26,7%), todos caucasianos (Gráfico 1). A média etária no momento do diagnóstico foi de 63 anos (36–85 anos), com predomínio da faixa etária dos 61 aos 70 anos (40%). A média de idades no sexo feminino foi ligeiramente superior à do sexo masculino, 66 e 54 anos, respectivamente. Em relação à localização das lesões, a topografia mais comum foi subungueal nos quirodáticos (60%), seguida por hálux (20%), dorso (6,8%), membros inferiores (6,7%) e braços (6,7%). Em ambos os sexos, o tumor glômico ocorreu, preferencialmente, na região subungueal, 50% (masculino) e 73% (feminino) (Gráfico 2). O tempo médio do início dos sintomas ao diagnóstico foi de oito anos (de um a 30 anos) (Gráfico 3). As alterações clínicas mais frequentemente encontradas foram: área pontuada eritemato-violácea visualizada através da lâmina ungueal (40%); onicodistrofia (26,7%); fissura medial na lâmina ungueal (20%); e nódulo azulado e doloroso na pele (13,3%) (Gráfico 4). A dor esteve presente em 100% dos pacientes. O tipo histológico mais frequente foi o tumor glômico sólido (86,7%), seguido pelo glomangioma (13,3%). No que concerne ao tratamento, todos os doentes foram submetidos a exérese cirúrgica, tendo 13,3% apresentado recidiva.

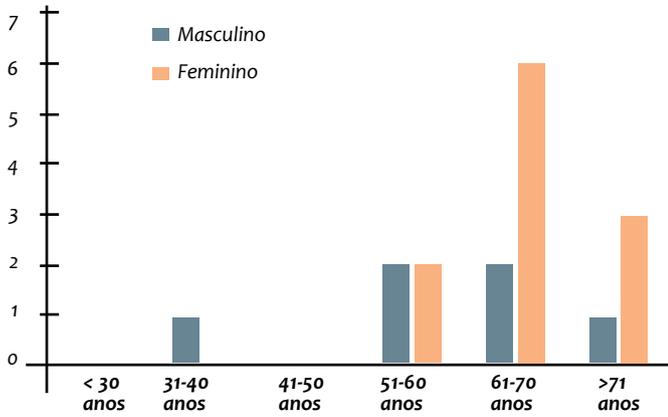


GRÁFICO 1: Número de casos de tumor glômico distribuídos por gênero e faixa etária

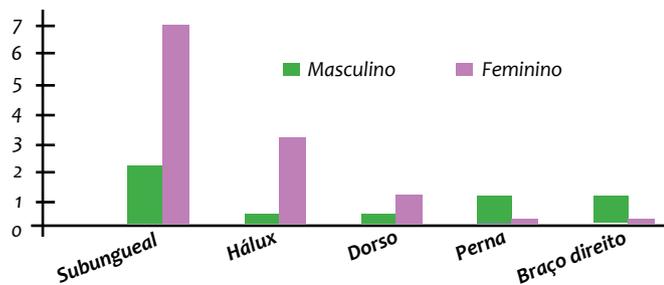


GRÁFICO 2: Localização do tumor glômico por gênero

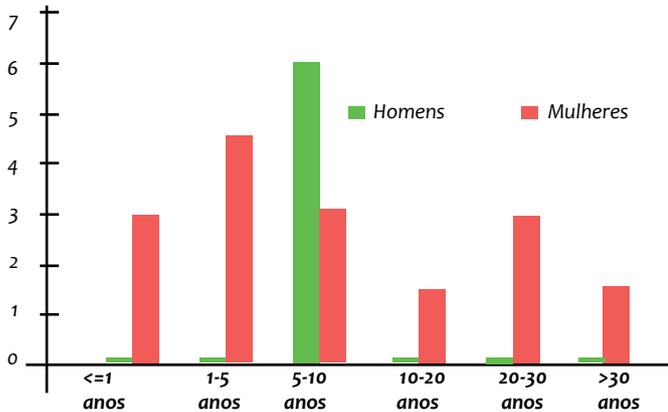


GRÁFICO 3: Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico do tumor glômico por gênero

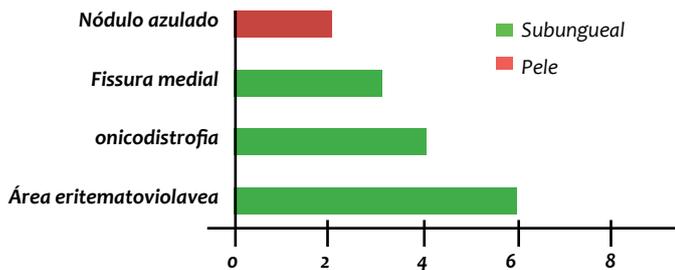


GRÁFICO 4: Manifestações clínicas do tumor glômico por localização

DISCUSSÃO

Neste estudo, o número de casos de tumor glômico oscilou ao longo do período estudado, com média de 0,9 caso/ano. Em relação à topografia, a localização mais comum foi a região subungueal dos membros superiores (60%), seguido pelo hálux (20%), dorso (6,8%), perna (6,7%) e braço (6,7%). O tempo médio para o diagnóstico foi de oito anos. Em uma revisão da Clínica Mayo, com 56 casos extradigitais, a prevalência ocorreu nos antebraços (20%) e joelhos (18%), diferindo do nosso estudo.⁷

Observou-se maior prevalência do tumor glômico em mulheres com mais de 60 anos e na região subungueal dos membros superiores. Esses dados corroboram o que se encontra na literatura, porém diferem em relação à idade, tendo nosso estudo se apresentado em faixa etária mais tardia.^{3,4}

O subtipo histológico mais encontrado foi o tumor glômico sólido (86,7%), discordante de estudos prévios, que citam o glomangioma como o mais frequente.⁵ A apresentação clínica mais constatada do tumor glômico subungueal foi de área eritemato-violácea (40%). Os testes clínicos, úteis pela facilidade de execução e baixo custo, só foram realizados em dois dos 15 casos (13,3%), tendo sido positivos em ambos.

Os exames de imagem foram realizados em seis casos (40%), sendo a radiografia simples em quatro deles. Em apenas um caso foi observada osteólise focal na falange distal (25%). A ressonância magnética foi realizada em um caso e evidenciou o tumor e sua topografia, não deixando dúvidas quanto ao diagnóstico. A ultrassonografia foi solicitada em um caso, mas não acusou a lesão.

A taxa de recorrência encontrada foi de 13,3%, coincidindo com a constante na literatura.^{3,4}

CONCLUSÕES

Demonstrou-se com este estudo que o tumor glômico apresenta atraso em seu diagnóstico, levando o paciente a conviver com dor crônica, que na maioria das vezes apresenta excelente resposta ao tratamento cirúrgico. Apesar de essa entidade ser mais encontrada na região subungueal, pode manifestar-se em outros locais, e os testes clínicos são excelentes ferramentas, com baixo custo para a suspeita diagnóstica. ●

REFERÊNCIAS

1. Willard KJ, Cappel MA, Kozin SH, Abzug JM. Benign Subungual Tumors. *J Hand Surg Am.* 2012;37(6):1276-86; quiz 1286.
2. McDermott EM, Weiss APC. Glomus Tumors. *J Hand Surg.* 2006; 31(8):1397-400.
3. Cernea SS, Di Chiacchio N, Vanti A. Tumores glômicos subungueais tratados pela cirurgia micrográfica de Mohs: índices de recidiva e revisão de literatura. *Surg Cosmet Dermatol.* 2009;1(2):70-3.
4. Vanti AA, Cucé LC, Di Chiacchio N. Tumor glômico subungueal: estudo epidemiológico e retrospectivo, no período de 1991 a 2003. *An Bras Dermatol.* 2007;82(5):425-31.
5. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *McKee's Pathology of the skin.* 4th. ed. British Library: Connective tissue tumors. 2011. p. 1746-49.
6. Lancerotto, L.; Salmaso, R.; Sartore, L.; Bassetto, F. Malignant Glomus Tumor of the leg Developed in the Context of a Superficial Typical Glomus Tumor. *Int J Surg Pathol.* 2012; 20(4): 420-24.
7. Schiefer TK, Parker WL, Anankwenze AO, Amadio PC, Inwards CY, Spinner RJ. Extradigital glomus tumors: a 20 years experience. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(10): 1337-44.

Metodologia alternativa para o estudo dos efeitos da radiação infravermelha-A sobre a pele humana

Alternative methodology for the study of infrared-A radiation effects on human skin

Artigo Original

Autores:

Samara Eberlin¹
Gustavo Facchini²
Samir Eberlin³
Ana Lúcia Tabarini Alves Pinheiro⁴
Michelle Sabrina da Silva⁵
Adriano da Silva Pinheiro⁶
Adilson Costa⁷

¹ Gerente técnica do Laboratório de Segurança e Eficácia Pré-clínica do Grupo Kosmoscience – Valinhos (SP), Brasil.

² Pesquisador do Laboratório de Segurança e Eficácia Pré-clínica do Grupo Kosmoscience – Valinhos (SP), Brasil.

³ Médico cirurgião plástico do Instituto Santé d'Or – Sumaré (SP), Brasil.

⁴ Diretora médica do Grupo Kosmoscience – Campinas (SP), Brasil.

⁵ Pesquisadora do Laboratório de Segurança e Eficácia Pré-clínica do Grupo Kosmoscience – Valinhos (SP), Brasil.

⁶ Diretor executivo do Grupo Kosmoscience – Campinas (SP), Brasil.

⁷ Ex-chefe do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) e ex-diretor clínico do Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Eireli – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Samara Eberlin
Rua Barão do Rio Branco, 390, Vila Independência
13276-250 – Valinhos – SP
E-mail: samara@kosmoscience.com

Data de recebimento: 23/06/2015
Data de aprovação: 20/03/2016

Trabalho realizado na KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Eireli, Grupo Kosmoscience – Valinhos (SP), Brasil

Suporte financeiro: Estudo patrocinado pelo Grupo Kosmoscience – Valinhos/Campinas (SP), Brasil

Conflito de interesse: Nenhum.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20168202>

RESUMO

Introdução: A radiação infravermelha A (IV-A) causa alterações estruturais na pele, similares àquelas provocadas pela exposição prolongada à radiação ultravioleta. A avaliação de eficácia e segurança para produtos cosméticos concentra-se em ensaios in vitro e clínicos. Uma alternativa promissora é a utilização de fragmentos de pele humana provenientes de cirurgias plásticas eletivas, para avaliar os reais benefícios os reais benefícios clínicos de um produto aplicado topicamente.

Objetivo: O objetivo desta investigação foi correlacionar os efeitos da radiação IV-A, em biópsias e em fragmentos de pele ex vivo e cultura de fibroblastos humanos, pela quantificação dos mediadores MMP-1, TIMP-1 e GADD45a.

Métodos: Coleta de biópsias de 15 voluntárias após aplicações de IV-A durante cinco dias consecutivos. Exposição à radiação IV-A de fragmentos de pele humana provenientes de cirurgia plástica eletiva e cultura de fibroblastos humanos. Mensuração dos mediadores MMP-1, TIMP-1 e GADD45a para posterior comparação dos resultados.

Resultados: Nos três modelos utilizados a radiação IV-A induziu aumento de MMP-1, inibiu a síntese de GADD45a e não alterou os valores de TIMP-1.

Conclusão: Devido à correlação positiva dos modelos estudados, pode-se sugerir o uso de pele ex vivo como ferramenta plausível e sustentável para suprir diferenças entre conhecimentos gerados a partir de experimentos in vitro e clínico.

Palavras-chave: fotoenvelhecimento da pele; metaloproteinase 1 da matriz; radiação solar; técnicas in vitro

ABSTRACT

Introduction: Infrared radiation (IR-A) causes structural changes in the skin, similar to those caused by prolonged exposure to ultraviolet radiation. Evaluation of efficacy and safety of cosmetic products concentrates in in vitro tests and clinical trials. A promising alternative is the use of fragments of human skin from elective cosmetic surgery, to evaluate the actual clinical benefits of a product applied topically.

Objective: The objective of this study was to correlate IR-A radiation effects in biopsies and in ex vivo skin fragments and in human fibroblasts culture by quantifying MMP-1, TIMP-1 and GADD45a mediators.

Methods: Collection of biopsies from 15 volunteers after IR-A applications for 5 consecutive days. Exposure to IR-A radiation of human skin fragments from elective cosmetic surgery, and human fibroblasts culture. Measurement of MMP-1, TIMP-1 and GADD45a mediators for further comparison of results.

Results: In the three models used, the IR-A radiation induced an increase in MMP-1, inhibited the synthesis of GADD45a, and did not changed TIMP-1 values.

Conclusion: Due to the positive correlation of the models studied, it may be suggested the use of ex vivo skin as plausible and sustainable tool to overcome differences between knowledge generated from in vitro and clinical experiments.

Keywords: skinaging; matrix metalloproteinase 1; solar radiation; in vitro techniques

INTRODUÇÃO

O espectro eletromagnético emitido pela radiação solar é composto por ampla variedade de comprimentos de onda. Só algumas frações desses comprimentos, entretanto, são capazes de atingir a superfície da Terra, incluindo a radiação ultravioleta (UV 280-400nm), luz visível (LV 400-760nm) e infravermelha (IV 760nm-1mm).¹

Por muitos anos, o fotoenvelhecimento e o dano cutâneo foram atribuídos quase exclusivamente à radiação UV, que representa apenas 6,8% da radiação solar, em comparação com as radiações infravermelha e visível, que representam 54,3% e 38,9% da energia solar incidente, respectivamente.¹ Hoje, porém, sabe-se que a radiação IV também induz alterações histológicas similares àquelas induzidas pela exposição crônica à UV.²

A radiação IV (RIV) é classificada em IV-A (760-1400nm), IV-B (1400-3000nm) e IV-C (3000nm-1mm) de acordo com o comprimento de onda e sua penetração nas camadas da pele.¹⁻³ A RIV pode causar dois tipos de efeitos: o térmico, que pode ser benéfico ou danoso dependendo da dose, e o dano oxidativo, que fica mais restrito à faixa próxima do IV-A (760 a 1.500nm). A IV-A atinge mais profundamente a pele, sendo que 35% da radiação se concentra na epiderme, 48% na derme e 17% no tecido subcutâneo.^{2,4} Apesar de não estar totalmente esclarecido, o mecanismo pelo qual a radiação IV-A induz seus efeitos nocivos envolve distúrbios no transporte de elétrons mitocondriais, levando à diminuição na produção de energia e ao aumento na formação de espécies reativas de oxigênio.⁵⁻⁷ Com a perda da homeostasia mitocondrial, há estresse oxidativo e alteração na expressão gênica e no metabolismo dérmico traduzido pelo aumento da expressão de metaloproteinase 1 (MMP-1), diminuição da síntese de colágeno, desenvolvimento da elastose solar e hiperpigmentação cutânea.⁸⁻¹¹

Além disso, danos no DNA, indução de citotoxicidade e geração de estresse oxidativo, com diminuição na atividade antioxidante, têm sido relatados após exposição aguda à radiação IV-A.^{2,9,12-15} Exposições excessivas e repetidas à IV-A também demonstrou causar danos crônicos como o eritema *ab igne* e carcinoma de células escamosas,^{5,16} provavelmente em consequência da redução no processo de reparação do DNA.¹⁷⁻¹⁸

Com o advento da política dos 3R (*Replace, Refine and Reduce*) que sustenta a utilização de testes alternativos para substituir, refinar e reduzir o uso de animais em pesquisa, a avaliação da segurança e eficácia cosmética ficou restrita aos testes *in vitro* e clínicos. Os ensaios *in vitro* predizem possíveis efeitos tóxicos e determinam os prováveis mecanismos de ação biológica responsáveis pelo benefício clínico do cosmético, complementando os resultados *in vivo*, embora a inferência direta entre os resultados obtidos requeira cautela, pois nem sempre os mecanismos observados nas culturas celulares ou em modelos de pele equivalente podem ser extrapolados para a condição real de uso. Da mesma forma, os resultados clínicos, apesar de propiciarem inegável contribuição para a avaliação da segurança e eficácia cosmética, não fornecem dados relacionados aos mecanismos de ação, como aqueles obtidos pelas técnicas *in vitro*.

A avaliação dos mecanismos biológicos de ação utilizan-

do como sistema-teste biópsias cutâneas obtidas de voluntários humanos¹⁹⁻²¹ saudáveis constitui um modelo para compreensão dos danos reais que um agente agressor pode deflagrar, assim como dos benefícios clínicos genuínos de um tratamento cosmético ou dermatológico. Contudo, esse procedimento, embora frequentemente relatado na literatura, pode ser considerado invasivo como ferramenta de investigação cotidiana.

Dessa forma, uma alternativa plausível e sustentável para suprir essa lacuna entre o *in vitro* e o clínico é a utilização de fragmentos de pele provenientes de cirurgias plásticas eletivas (estudo *ex vivo*), que se caracteriza como modelo mais adequado para aproximação do real efeito responsável pelos benefícios clínicos de um produto aplicado topicamente.

Assim, o objetivo deste trabalho foi correlacionar os efeitos da radiação IV-A, tanto em biópsias quanto em fragmentos de pele *ex vivo* e cultura de fibroblastos humanos, por meio da quantificação dos mediadores MMP-1 (metaloproteinases de matriz), TIMP-1 (inibidor tecidual de metaloproteinase 1) e GADD45a (proteína de interrupção no crescimento e dano ao DNA).

MÉTODOS

Fibroblastos humanos HFF-1 (BCRJ, Rio de Janeiro, Brasil) foram semeados em garrafas de 75cm² (Nunc, Denmark), cultivados e expandidos em incubadora a 37°C em presença de 5% de CO₂, utilizando meio de cultura específico. Atingindo confluência, as células foram semeadas em placas de 24 poços (Nunc).

Os fragmentos de pele utilizados no estudo foram provenientes de um sujeito sadio, do sexo feminino, fototipo III,²² de 54 anos, submetido à cirurgia plástica eletiva na região abdominal (abdominoplastia). Após a realização do procedimento cirúrgico os fragmentos de pele foram fracionados em pedaços de aproximadamente 1,5cm², pesados, e mantidos em placas de 24 poços.

As culturas de HFF-1 e os fragmentos de pele foram submetidos a uma dose de 360J/cm² de radiação IV-A utilizando os dispositivos Hydrosun 750 e HBM1 (Hydrosun Medizintechnik GmbH, Müllheim, Germany). Após a radiação, os sistemas-teste foram incubados em meio de cultura fresco e mantidos por 24 horas para a coleta do sobrenadante, lisado celular e homogeneizado tecidual.

O ensaio clínico para avaliação de eficácia caracterizou-se como aberto, monocêntrico e prospectivo, envolvendo 15 voluntárias com idade entre 35 e 45 anos, fototipos II e III. Foram demarcadas duas áreas na região paravertebral de todas as participantes incluídas no estudo, sendo uma controle, sem aplicação de radiação IV-A, e a outra exposta à radiação IV-A. A aplicação da radiação IV-A nas participantes do estudo foi realizada com o auxílio do dispositivo Hydrosun 750T IRA. A dose de 360J/cm² foi aplicada diariamente durante cinco dias consecutivos. Essa dose de radiação representa relevância fisiológica considerando que a pele humana é exposta a quantidades significativas de radiação solar do tipo IV-A com a dose média de 108J/cm²/h (verão, Campinas, Brasil).

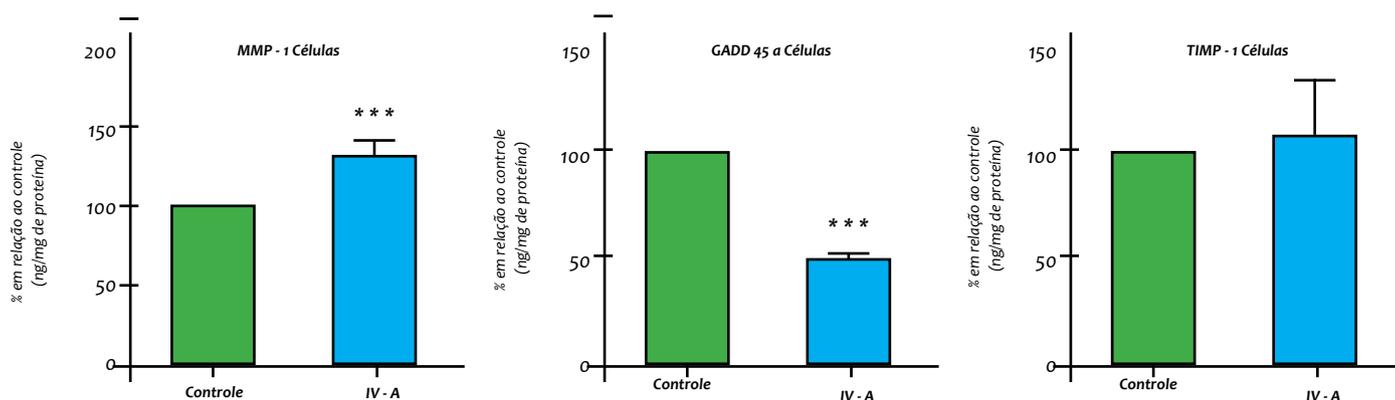
O estudo envolvendo a participação de voluntários humanos e a utilização de fragmentos de pele humana provenientes de cirurgias eletivas foi conduzido após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade São Francisco – SP, Brasil.

As concentrações de MMP-1, TIMP-1 e GADD45a foram mensuradas por meio de ensaio imunoenzimático, utilizando *kits* adquiridos comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; Uscn Life Science Inc., Houston, TX, USA). A leitura da absorbância foi realizada em monocromador Multiskan GO (Termo Fisher Scientific Ou, Vantaa, Finland). Os níveis dos mediadores foram calculados a partir dos valores de referência obtidos pela curva-padrão construída com concentrações conhecidas das proteínas recombinantes.

Na avaliação estatística utilizou-se o *t-test* pareado com intervalo de confiança de 95% (GraphPad Prism v6).

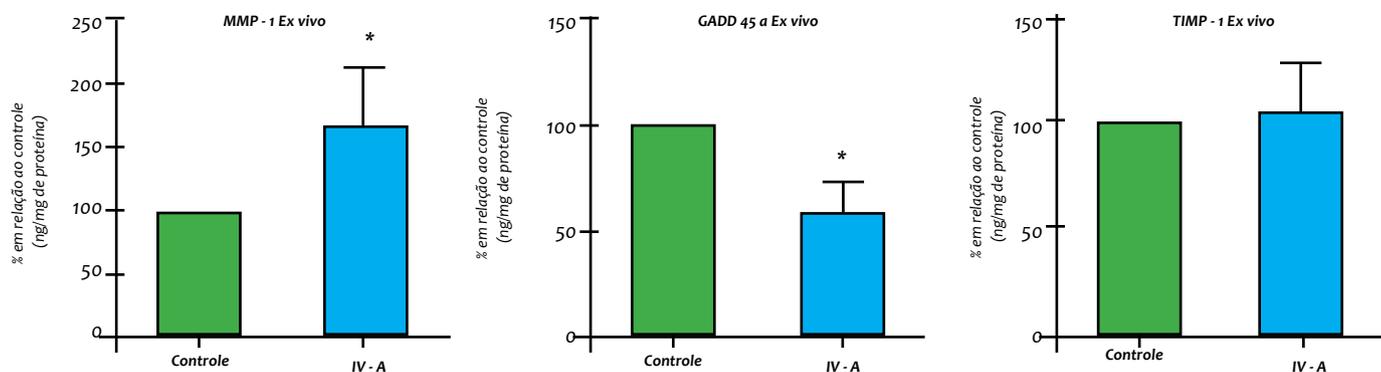
RESULTADOS

O gráfico 1 representa os efeitos da radiação IV-A sobre a produção de MMP-1, TIMP-1 e GADD45a em cultura de fibroblastos humanos. Conforme podemos observar, a radiação IVA produziu aumento significativo (31,2%) na produção de MMP-1 em comparação ao controle basal não irradiado. Em relação à GADD45a, a radiação IV-A provocou redução de 50,5%, mas não alterou os valores de TIMP-1.



Os valores expressos representam a média \pm erro-padrão da média da % em relação ao controle; *** $P < 0,001$; t-Test

GRÁFICO 1: Efeitos da radiação infravermelha A (IV-A) sobre a produção de MMP-1, GADD45a e TIMP-1 em cultura de fibroblastos humanos.



Os valores expressos representam a média \pm erro-padrão da média da % em relação ao controle; * $P < 0,05$; t-Test

GRÁFICO 2: Efeitos da radiação infravermelha A (IV-A) sobre a produção de MMP-1, GADD45a e TIMP-1 em cultura de pele humana obtida de cirurgia plástica eletiva

No gráfico 2 podemos observar os resultados obtidos após exposição de fragmentos de pele humana à radiação IV-A, promoveu aumento estatisticamente significativo (65,5%) na produção de MMP-1 e redução também expressiva na síntese de GADD45a (41,6%). Os níveis de TIMP-1 não sofreram alterações em comparação ao controle não irradiado.

Os resultados obtidos no homogeneizado tecidual das biópsias obtidas após exposição das voluntárias à radiação IV-A estão no gráfico 3. A radiação foi capaz de promover aumento significativo (33,9%) na síntese de MMP-1 e redução de 37,9% na proteína GADD45a; não alterou, entretanto, os níveis de TIMP-1.

DISCUSSÃO

Ocorrência bastante comum após a exposição à radiação IV-A é a diminuição na síntese das principais proteínas dérmicas, colágeno e elastina, essenciais para a sustentação do tecido.^{9,23} Essa alteração ocorre em consequência do estresse oxidativo induzido por espécies reativas de oxigênio geradas após a exposição à radiação e leva ao aumento de enzimas proteolíticas, como a metaloproteinase de matriz tipo 1 (MMP-1).^{12,24} Essa proteinase, por sua vez, desencadeia um colapso na matriz extracelular e consequentemente o aparecimento de sinais prematuros do envelhecimento cutâneo.^{9,23} A atividade de MMPs pode

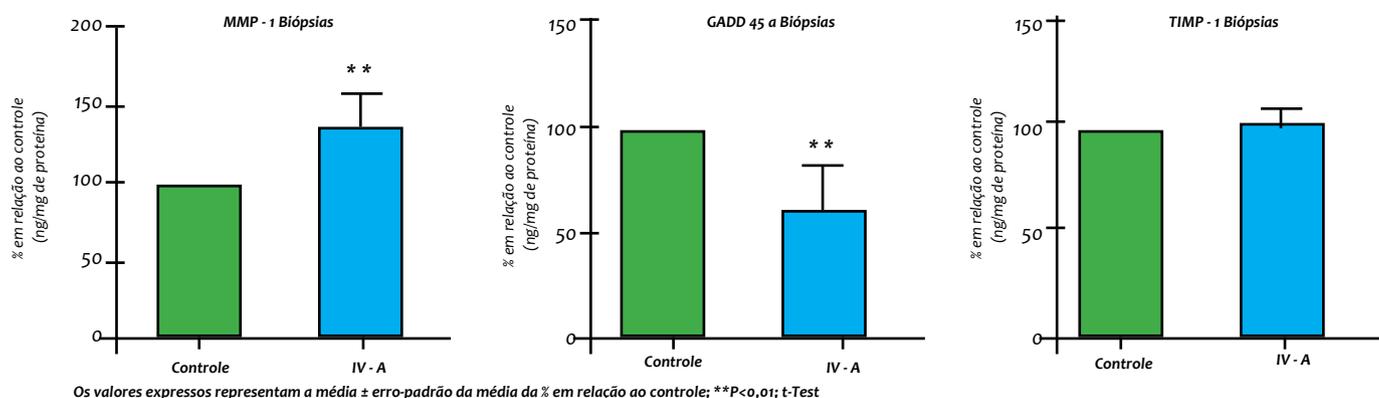


GRÁFICO 3: Efeitos da radiação infravermelha A (IV-A) sobre a produção de MMP-1, GADD45a e TIMP-1 em biópsias cutâneas obtidas de voluntárias

ser controlada pelos inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMPs), os quais são sintetizados por fibroblastos residentes na derme e atuam localmente, com a função específica de bloquear a atividade das MMPs, prevenindo dessa forma a degradação da matriz extracelular.²⁵

Outra vertente da resposta oxidativa induzida pela radiação IV-A é a geração de danos ao DNA celular. A capacidade de reparação imediata desses danos é um importante mecanismo celular que protege as células e mantém a estabilidade genômica, prevenindo a oncogênese precoce.²⁶⁻²⁷ As células animais possuem um mecanismo de defesa elaborado para manter a integridade genômica e prevenir a fixação de danos permanentes resultantes do estresse genotóxico.²⁵ Desses mecanismos, podemos citar a interrupção da progressão do ciclo celular ou ativação direta de apoptose, dependendo da extensão do dano e tipo celular.²⁶⁻²⁹ Nesse contexto, a proteína GADD45a desempenha papel crucial como sensor do estresse celular mediante a interação com outras proteínas, promovendo controle da regulação do ciclo celular, reparo do DNA, transformações epigenéticas, apoptose, sobrevivência e senescência.²⁶⁻²⁹

Neste estudo avaliamos marcadores envolvidos no envelhecimento cutâneo utilizando três modelos humanos de sistema-teste – cultura de fibroblastos, fragmentos de pele *ex vivo* e biópsias cutâneas, após a exposição à radiação infravermelha A (IV-A).

O propósito desta análise comparativa foi validar o uso de pele humana obtida de cirurgia plástica eletiva como ferramenta alternativa para pesquisa de eficácia de ingredientes e produtos cosméticos, uma vez que os ensaios biológicos em modelos animais com essa categoria de produtos encontram-se praticamente abolidos e hoje estão centrados na utilização de testes *in vitro* e clínicos.

Apesar da inovação das técnicas de cultivo celular e do desenvolvimento de modelos tridimensionais de pele equivalente cada vez mais complexos ainda existe uma lacuna na extrapolação dos resultados para os benefícios clínicos que um cosmético é capaz de promover. Além disso, considerando que o tecido cutâneo interage estrutural e funcionalmente com todo o organismo e desempenha papel vital na manutenção e regulação dos sistemas imunológico, endócrino e nervoso,³⁰ os efeitos bi-

ológicos obtidos em estudos *in vitro* podem não traduzir com exatidão as observações, resultados e conclusões passíveis de ocorrer clinicamente.

A avaliação *in vivo* (clínica) utilizando biópsias cutâneas de voluntários submetidos a tratamentos cosméticos¹⁹⁻²¹ constitui metodologia que proporciona investigações referentes à farmacodinâmica de moléculas ou produtos, pois, ao contrário dos outros modelos, não exclui a variabilidade hormonal, nutricional ou mesmo imunológica do indivíduo. Contudo, por se tratar de procedimento invasivo, pode, em alguns casos, sugerir uma conduta agressiva para comprovação da eficácia de produtos cosméticos e dermatológicos, sendo inviável como ferramenta de investigação cotidiana.

De acordo com um relatório da Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (Isaps),³¹ o Brasil ocupa a primeira colocação em número de procedimentos cirúrgicos realizados em 2013, com destaque para lipoaspiração, colocação de próteses mamárias e abdominoplastia. A pesquisa também mostra que o Brasil quase dobrou o número de cirurgias estéticas realizadas nos últimos quatro anos, com 97,2% de crescimento.

Considerando que os fragmentos de pele sobressalentes das cirurgias plásticas eletivas são rotineiramente descartados como resíduo infectante, sua utilização constitui alternativa experimental factível e sustentável para suprir a lacuna entre o *in vitro* e o clínico, aproximando-se dos reais benefícios que um produto aplicado topicamente pode exercer.

Os resultados obtidos neste estudo corroboram os efeitos deletérios que a radiação IV-A é capaz de promover no tecido cutâneo, como aceleração do envelhecimento e enfraquecimento de mecanismos envolvidos no reparo tecidual. A produção de MMP-1 mostrou-se aumentada após a exposição dos três sistemas-teste – cultura de fibroblastos, fragmentos de pele *ex vivo* e biópsias cutâneas – à dose de 360J/cm² de radiação IV-A. De modo similar, a radiação IV-A produziu redução significativa na produção de GADD45a em comparação com o controle basal não irradiado. Uma possível explicação para esse efeito é o aumento do consumo e degradação dessa proteína em consequência do estresse genotóxico, o que poderia resultar na redução transitória dos níveis de GADD45a nas culturas. Con-

forme já mencionamos, a ausência dessa proteína pode levar à instabilidade genômica e à deficiência na reparação dos danos ao DNA.^{28-29,32} Em relação aos níveis de TIMP-1 não foram observadas alterações significativas após exposição dos sistemas-teste à radiação IV-A.

Os resultados obtidos em nosso estudo revelam claramente que o modelo de pele *ex vivo* é efetivo na mimetização dos efeitos da radiação IV na pele, comprovando que o uso de fragmentos de pele humana provenientes de cirurgia plástica eletiva é, atualmente, a opção mais segura e promissora e não invasiva para o estudo de novos ativos e formulações da indústria cosmética/dermatológica.

CONCLUSÃO

Devido à correlação positiva de resultados entre os três modelos avaliados, podemos sugerir que o ensaio *ex vivo* com fragmentos de pele obtidos de cirurgia plástica eletiva constitui abordagem alternativa à utilização de biópsias humanas, uma vez que é caracterizada como ferramenta plausível e sustentável para abordar as diferenças entre o conhecimento gerado a partir de experiências *in vitro* e clínicas. ●

REFERÊNCIAS

- Krutmann J. Skin Aging. In: Krutmann J, Humbert P, editors. Nutrition for Healthy Skin. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. p. 15-24.
- Schieke SM, Schroeder P, Krutmann J. Cutaneous effects of infrared radiation: from clinical observations to molecular response mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(5):228-34.
- Yoon HS, Kim YK, Matsui M, Chung JH. Possible role of infrared or heat in sun-induced changes of dermis of human skin in vivo. *J Dermatol Sci*. 2012;66(1):76-8.
- Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12(1):54-64.
- Schroeder P, Pohl C, Calles C, Marks C, Wild S, Krutmann J. Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(1):128-35.
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*. 1999;49(1):1-17.
- Butow RA, Avadhani NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell*. 2004;14(1):1-15.
- Schroeder P, Calles C, Benesova T, Macaluso F, Krutmann J. Photoprotection beyond ultraviolet radiation-effective sun protection has to include protection against infrared A radiation-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(1):15-7.
- Kim MS, Kim YK, Cho KH, Chung JH. Regulation of type I procollagen and MMP-1 expression after single or repeated exposure to infrared radiation in human skin. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(12):875-82.
- Costa A, Eberlin S, Clerici SP, Abdalla BM. In vitro effects of infrared A radiation on the synthesis of MMP-1, catalase, superoxide dismutase and GADD45 alpha protein. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2015;14(1):53-9.
- Ayres EL, Costa A, Eberlin S, Clerici SP. Estudo ex vivo para avaliação da atividade clareadora do Pycnogenol® após exposição à radiação ultravioleta, infravermelha e luz visível. *Surg Cosm Dermatol*. 2015;7(4):303-7.
- Schroeder P, Lademann J, Darvin ME, Stege H, Marks C, Bruhne S, et al. Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: implications for protection. *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2491-7.
- Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Renneberg R, et al. The missing link--light-induced (280-1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(1):31-44.
- Darvin ME, Haag SF, Lademann J, Zastrow L, Sterry W, Meinke MC. Formation of free radicals in human skin during irradiation with infrared light. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):629-31.
- Jung T, Höhn A, Piazena H, Grune T. Effects of water-filtered infrared A irradiation on human fibroblasts. *Free Radical Biol Med*. 2010;48(1):153-60.
- Piazena H, Kelleher DK. Effects of infrared-A irradiation on skin: discrepancies in published data highlight the need for an exact consideration of physical and photobiological laws and appropriate experimental settings. *Photochem Photobiol*. 2010;86(3):687-705.
- Calles C, Schneider M, Macaluso F, Benesova T, Krutmann J, Schroeder P. Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. *J Invest Dermatol*. 2010;130(6):1524-36.
- Leatherbarrow EL, Jenner TJ, O'Neill P, Botchway SW, Conein E, Gaur V, et al. [Internet]. Characterization of DNA damage induced by near infrared multiphoton absorption, Central Laser Facility Annual Report; 2004/2005, 151-154. [updated 2016 May. 24]. Available from: http://www.clf.stfc.ac.uk/resources/PDF/ar04-05_s6_characterisation_dna.pdf
- Treiber N, Maity P, Singh K, Ferchiu F, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K. The role of manganese superoxide dismutase in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):232-5.
- Ramos SM, Carneiro SCS. Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(1):40-50.
- Bologna JL. Aging Skin. *Am J Med*. 1995;98(1A):99S-103S.
- Fitzpatrick TB, Pathak M, Parrish JA. Protection of human skin against the effects of the sunburn ultraviolet (290-320nm). In: Fitzpatrick TB, editor. Sunlight and Man, normal and abnormal photobiological responses. Tokyo: University of Tokyo Press; 1994. p. 751.
- Cho S, Lee MJ, Kim MS, Lee S, Kim YK, Lee DH, et al. Infrared plus visible light and heat from natural sunlight participate in the expression of MMPs and type I procollagen as well as infiltration of inflammatory cell in human skin in vivo. *J Dermatol Sci*. 2008;50(2):123-33.
- Schroeder P, Krutmann J. Infrared A-induced skin aging. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, editors. Textbook of Aging Skin. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 421-5.
- Wang XY, Bi Z. UVB-irradiated human keratinocytes and interleukin-1alpha indirectly increase MAP Kinase/AP-1 activation and MMP-1 production in UVA irradiated dermal fibroblasts. *Chin Med J (Engl)*. 2006;119(10):827-31.
- Liebermann DA, Hoffman B. Gadd45 in stress signaling. *J Mol Signal*. 2008;3:15.
- Maeda T, Espino RA, Chomey EG, Luong L, Bano A, Meakins D, et al. Loss of p21WAF1/Cip1 in Gadd45-deficient keratinocytes restores DNA repair capacity. *Carcinogenesis*. 2005;26(10):1804-10.
- Smith ML, Ford JM, Hollander MC, Bortnick RA, Amundson SA, Seo YR, et al. p53-mediated DNA repair responses to UV radiation: studies of mouse cells lacking p53, p21, and/or gadd45 genes. *Mol Cell Biol*. 2000;20(10):3705-14.
- Cretu A, Sha X, Tront J, Hoffman B, Liebermann DA. Stress sensor Gadd45 genes as therapeutic targets in cancer. *Cancer Ther*. 2009;7(A):268-76.
- Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*. 2000;21(5):457-87.
- Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica [Internet]. Brasil lidera ranking de cirurgias plásticas no mundo. São Paulo [updated jul, 2014]. Disponível em: <http://www2.cirurgiaplastica.org.br/de-acordo-com-a-isaps-brasil-lidera-ranking-de-cirurgias-plasticas-no-mundo/>. Acesso em 24/05/2016.
- Hildesheim J, Bulavin DV, Anver MR, Alvord WG, Hollander MC, Vardanian L, et al. Gadd45a protects against UV irradiation-induced skin tumors, and promotes apoptosis and stress signaling via MAPK and p53. *Cancer Res*. 2002;62(24):7305-15.

Tratamento da acne vulgar moderada a grave com isotretinoína oral similar ao produto referência

Treatment of moderate to severe acne vulgaris with an oral isotretinoin similar to the reference product

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682814>

RESUMO

Introdução: Acne vulgar é doença inflamatória crônica dos folículos pilosebáceos. O tratamento deve ser precoce e efetivo para evitar cicatrizes e repercussões psicossociais, sendo a isotretinoína droga de escolha para casos moderados ou graves.

Objetivos: Avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade de uma isotretinoína similar ao produto referência.

Métodos: Estudo bicêntrico, de intervenção terapêutica, incluindo 50 participantes, de 13 a 35 anos de idade, com acne moderada ou grave, usando isotretinoína 0,5mg/kg/dia, até 120mg/kg. A eficácia foi avaliada por meio da contagem de lesões, escala de avaliação global do investigador (IGA), satisfação do paciente e aplicação do questionário de qualidade de vida específico para acne (Acne QoL). Segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela análise de eventos adversos e por exames laboratoriais.

Resultados: A idade média foi 20 anos, sendo 70% homens, com redução de 99% das lesões ao final do tratamento e remissão total das lesões em 91,5% dos participantes. A escala IGA reduziu 98% no escore ao final do tratamento. Todos os pacientes se declararam satisfeitos, com significativa melhora na qualidade de vida. Os eventos adversos foram semelhantes aos descritos na literatura.

Conclusões: A isotretinoína avaliada mostrou-se igualmente eficaz, segura e bem tolerada quando comparada aos dados publicados referentes ao produto-padrão.

Palavras-chave: acne vulgar; resultado de tratamento; isotretinoína

ABSTRACT

Introduction: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicles. Treatment should be early and effective to prevent scarring and psychosocial effects, and isotretinoin is the drug of choice for moderate or severe cases.

Objective: To assess efficacy, safety and tolerability of an isotretinoin similar to the reference product.

Methods: A bicentric study, with therapeutic intervention was conducted, including 50 participants aged 13 to 35 years, with moderate to severe acne, using isotretinoin 0.5 mg/kg/day up to 120 mg/kg. Efficacy was assessed through lesions counting, the investigator's global assessment (IGA) scale, patient satisfaction and application of the quality of life questionnaire specific for Acne (Acne QoL). Safety and tolerability were assessed by analysis of adverse events and laboratory tests.

Results: Mean age was 20 years, 70% of participants were men, with a reduction of 99% of lesions after treatment and complete remission of lesions in 91.5% of participants. IGA scale reduced 98% in the score after treatment. Also, 100% of participants declared to be satisfied, with significant improvement in quality of life. Adverse events were similar to those described in the literature.

Conclusion: The assessed isotretinoin was equally effective, safe and well-tolerated when compared with published data of the standard product.

Keywords: acne vulgaris; treatment outcome; isotretinoin

Artigo Original

Autores:

Fabiola Rosa Picosse¹
Danielle Cristine Bonatto²
Karime Marques Hassun³
Sérgio Talarico Filho⁴
David Rubem Azulay⁵
Ediléia Bagatin⁶

¹ Pós-graduada em dermatologia. Médica dermatologista da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

² Pós-graduada em dermatologia. Médica dermatologista – Cascavel (PR), Brasil.

³ Mestre em dermatologia. Médica dermatologista da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Mestre em dermatologia. Professor adjunto do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Mestre em dermatologia. Chefe do Instituto de Dermatologia Prof. Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Professor titular do curso de dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio); professor adjunto da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques; professor-assistente da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶ Doutora em dermatologia. Professora adjunta do Departamento de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Ediléia Bagatin
Endereço: Rua Alameda Iraé, 184, apto 111 – Indianópolis
04075-000 – São Paulo – SP
Email: ebagatin@yahoo.com.br

Data de recebimento: 25/04/2016
Data de aprovação: 27/05/2016

Trabalho realizado na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – São Paulo (SP) e Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Germed Pharma Ltda.

Conflito de Interesses: Estudo patrocinado pela Germed Pharma Ltda, porém toda metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizadas pelos investigadores de pesquisa das instituições envolvidas, sem qualquer interferência da indústria farmacêutica.

INTRODUÇÃO

A acne vulgar é dermatose inflamatória crônica dos folículos pilosebáceos, bastante comum, afetando percentual que varia de 79% a 95% da população de adolescentes nas sociedades ocidentais. A doença foi reportada também em 8% dos adultos entre 25 e 34 anos e em 3% daqueles entre 35 e 44 anos.^{1,2}

Sua patogênese é multifatorial e resulta na oclusão dos folículos sebáceos devido à quantidade excessiva de sebo produzida pelas glândulas sebáceas, cujo estímulo é mediado por hormônios andrógenos, combinado à hiperqueratinização e ao excesso de descamação das células epiteliais nas paredes dos folículos. Essa oclusão leva à formação de um microcomedão, considerado a lesão primária da acne, que pode tornar-se um comedão ou uma lesão inflamatória. A proliferação da bactéria *Propionibacterium acnes* também é um dos fatores que contribuem para a patogênese da acne e é favorecida pelo ambiente criado pela mistura de sebo e células foliculares. Além disso, essa bactéria é responsável pela liberação de fatores quimiotáticos, como citocinas e fator de necrose tumoral (TNF), que atraem inicialmente neutrófilos e mastócitos que levam à inflamação.³⁻⁵ O *P. acnes* modula a expressão do receptor *toll-like 2* (TLR 2), ativando diversas vias nucleares, como a NFκB, com produção de outras citocinas pró-inflamatórias e a via AP-1 que determina a produção das enzimas metaloproteinasas, implicadas no desenvolvimento das cicatrizes da acne. Alterações qualitativas na secreção sebácea também estão envolvidas na inflamação que tem sido considerada evento central na acne, presente mesmo antes do aparecimento de lesões clínicas inflamatórias, como pápulas, pústulas e nódulos.^{6,7} Além desses mecanismos, fatores genéticos, estresse, entre outros influem no desenvolvimento e na gravidade da acne.

Clinicamente, é classificada em não inflamatória ou comedoniana (presença de comedões abertos e fechados) e inflamatória, caracterizada por pápulas, pústulas, nódulos, cistos e abscessos. A acne inflamatória é dividida em leve, moderada e grave. Todas as lesões podem deixar cicatrizes de vários tipos.⁸

O tratamento da acne é de extrema importância para reduzir sua gravidade, seu potencial para recorrência, formação de cicatrizes e repercussão psicossociais, contribuindo para melhora da qualidade de vida. Tratamentos tópicos (retinoides, peróxido de benzoíla, antibióticos, ácido azelaico) são recomendados para acne comedoniana e inflamatória leve a moderada. Para os casos moderados a graves, o tratamento deve ser feito com combinação de drogas tópicas e/ou sistêmicas (antibióticos, hormônios), já que a doença é multifatorial.⁹⁻¹¹ A isotretinoína, retinoide derivado da vitamina A, é amplamente utilizada para o tratamento da acne em monoterapia, posto ser a única capaz de controlar todos os fatores etiopatogênicos.¹² Os retinoides atuam no crescimento e diferenciação das células epidérmicas, e a isotretinoína interfere na atividade da glândula sebácea, possui propriedades imunomoduladora e anti-inflamatória, modulando a atividade do TLR 2. Ocorrem diminuição da comedogênese, redução do tamanho da glândula sebácea em mais de 90% por diminuição da proliferação dos sebócitos basais, supressão da produção do sebo e inibição da diferenciação do sebócito terminal. Embora não afete diretamente o *Propionibacterium acnes*, a redução da

secreção sebácea altera o microambiente folicular, diminuindo a quantidade de bactérias e reduzindo sua capacidade de causar inflamação. Já foi demonstrado que a isotretinoína oral reduz significativamente a população de *P. acnes* resistentes a três antibióticos: eritromicina, clindamicina e tetraciclina.^{13,14}

A isotretinoína oral foi sintetizada em 1955, mas só em 1973 iniciaram-se os estudos sobre seu uso clínico em psoríase e, em seguida, em outros distúrbios da queratinização.¹⁵ Por volta de 1976, começou a ser testada, na Europa, no tratamento da acne, até que o primeiro estudo em 1978, demonstrou seu excelente efeito na acne nódulo-cística, com remissão completa e prolongada.¹⁶ No ano seguinte, foram relatados os resultados positivos em 14 pacientes tratados com a dose de 2mg/kg/dia, durante quatro meses.¹⁷ Em 1980, resultados semelhantes foram obtidos com a dose diária de 0,1 a 1mg/kg, durante quatro meses.¹⁸ Só em 1982, no entanto, foi publicado o primeiro estudo clínico duplo-cego e randomizado que efetivamente demonstrou a eficácia da isotretinoína oral, na dose diária máxima de 1,2mg/kg, durante quatro meses, em 33 pacientes com formas graves de acne.¹⁹

As indicações aprovadas para a isotretinoína oral são: acne nódulo-cística e acne pápulo-pustulosa resistente aos outros tratamentos ou com melhora e recidivas frequentes.²⁰⁻²² A dose diária é calculada de acordo com o peso do paciente e varia de 0,5 a 1mg/kg.^{23,24} Para prevenir as recidivas, é recomendada dose total entre 120 e 150mg/kg.

As reações adversas à isotretinoína podem ser divididas em dois tipos: a) efeitos farmacológicos indesejáveis, previsíveis e controláveis (cutâneo-mucosos) e b) efeitos tóxicos, envolvendo órgãos e sistemas em que não se espera nenhum efeito terapêutico, principalmente alterações na função hepática e nos lípides séricos.²⁵⁻²⁸ É importante orientar o paciente sobre os efeitos cutâneo-mucosos, prevenir e tratar precocemente, com o uso de lubrificante labial e hidratação da pele, as mucosas nasal e conjuntival, e usar proteção solar diária para evitar que esses eventos adversos se tornem causa de abandono desnecessário do tratamento. Do mesmo modo, é necessário o monitoramento laboratorial. A teratogenicidade é o risco mais grave, sendo obrigatório aguardar a menstruação para iniciar o tratamento e orientar a contracepção, com dois métodos seguros, durante e até um mês após completar o tratamento.²⁹⁻³¹

Várias indústrias farmacêuticas produzem esse medicamento, sendo uma dúvida frequente dos pacientes, e mesmo dos médicos dermatologistas, se a isotretinoína similar tem a mesma eficácia e segurança do produto-padrão.

Assim o objetivo deste estudo foi verificar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma isotretinoína similar em relação à isotretinoína-padrão.

MÉTODOS

Estudo bicêntrico, de intervenção terapêutica, aberto e não controlado, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da isotretinoína oral, cápsulas em gel, Acnova®, produzida pelo laboratório farmacêutico Germed Pharma Ltda (Campinas, SP, Brasil), em pacientes com acne vulgar moderada a grave.

Após aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (07527912.7.1001.5505), todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Verificados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 50 pacientes, 25 em cada centro, de ambos os sexos, na faixa etária entre 13 e 35 anos, com diagnóstico clínico de acne moderada a grave da face, que utilizaram o medicamento em estudo por via oral (cápsulas em gel), uma ou duas vezes ao dia, com ajuste de dose individual (~0,5mg/kg peso/dia) até a dose total de 120mg/kg, durante até 12 meses.

Os pacientes foram acompanhados em oito consultas, com avaliações clínicas, laboratoriais e fotográficas.

Foi avaliado o impacto do tratamento na qualidade de vida, por meio do questionário específico para acne, Acne Qol, antes e ao final do tratamento. A eficácia foi avaliada pela contagem de lesões (totais, inflamatórias e não inflamatórias), alteração da intensidade/gravidade da acne de acordo com a Escala de Avaliação Global do Investigador para Acne Vulgar ou *Investigator Global Assessment* (IGA) (Quadro 1) e satisfação do paciente. Os resultados foram analisados pelo método de regressão binomial negativa para dados de painel (dados longitudinais) utilizando o procedimento xtbreg do Stata/SE 13.1 (StataCorp, College Station, Texas), além da comparação dos escores do Acne Qol antes e após o tratamento, por meio da análise de regressão linear para dados de painel utilizando o procedimento xtreg (StataCorp). Segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela observação e pelo relato de efeitos adversos durante o acompanhamento e por exames laboratoriais, por meio da análise de regressão linear para dados de

painel utilizando o procedimento xtbreg (StataCorp). Os resultados estão apresentados como razões de risco (RR) e *oddsratio* (OR).

Em toda análise foi adotado nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), ou seja, foram considerados significantes os resultados que apresentaram p-valor inferior a 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A idade dos 50 participantes variava de 13 a 35 anos, com média de 20 anos; e 70% deles eram do sexo masculino.

Ocorreram três desistências prematuras por motivos pessoais, não por eventos adversos. Assim, 47 completaram o tratamento, tendo 41 (87,2%) ficado muito satisfeitos com o resultado, e seis (12,8%) satisfeitos.

Para efeito de análise foram consideradas três visitas, denominadas inicial, do meio e final. O tempo médio decorrido entre as visitas inicial e do meio foi de 118 dias ou aproximadamente quatro meses (desvio-padrão = 14 dias). O tempo médio decorrido entre as visitas inicial e a final foi de 249 dias ou aproximadamente oito meses (desvio padrão = 51 dias).

Quanto à contagem de lesões, em relação à visita inicial, houve: redução média do número total de lesões estimada em 83% na visita do meio e 99% na visita final ($p < 0,001$). Para as lesões inflamatórias, a redução foi de 85% e 99% e para as não inflamatórias, 82% e 99%, respectivamente ($p < 0,001$), conforme ilustrado na gráfico 1.

A remissão total das lesões foi observada em 91,5% dos participantes, conforme ilustrado nas figuras 1 e 2.

QUADRO 1: Escala de Avaliação Global do Investigador para Acne vulgar (IGA)

0	Curado	Hiperpigmentação residual e eritema podem estar presentes
1	Quase curado	Alguns comedões espalhados e algumas pequenas pápulas
2	Leve	Alguns comedões e algumas pápulas e pústulas. Não há nódulos presentes
3	Moderado	Muitos comedões, pápulas e pústulas. Um nódulo pode estar presente
4	Grave	Coberto com comedões, numerosas pápulas e pústulas e alguns nódulos e cistos podem estar presentes
5	Muito grave	Acne altamente inflamatória cobrindo o rosto, com nódulos e cistos presentes

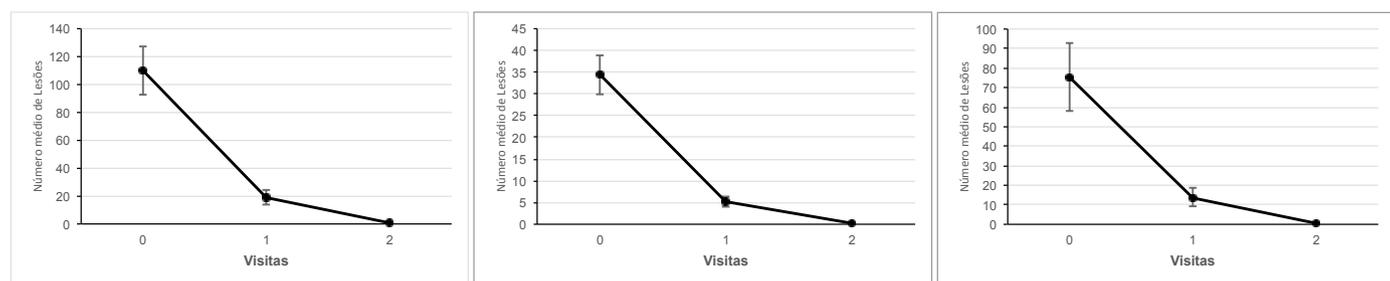


GRÁFICO 1: Número de lesões estimado pelo modelo de regressão binomial negativa em cada um dos momentos de avaliação e respectivos intervalos de confiança de 95%. A: Número de lesões totais, B: Número de lesões inflamatórias, C: Número de lesões não inflamatórias



FIGURA 1: Paciente antes do tratamento e oito meses após uso de medicação



FIGURA 2: Paciente antes do tratamento e oito meses após uso de medicação

TABELA 1: Análise descritiva da IGA de acordo com a visita

	Visita inicial	Visita do meio	Visita final
IGA			
Mediana [Q1-Q3]	4 [3 - 4]	2 [1 - 2]	0 [0 - 0]
Mínimo - Máximo	3 - 5	1 - 3	0 - 1

Q1 - Q3: primeiro e terceiro quartil que correspondem aos percentis P25% e P75%, respectivamente

Analisando a intensidade/gravidade da acne de acordo com a escala IGA verificou-se, em relação à visita inicial, redução média do escore na visita do meio estimada em 50% (IC 95%: 45%; 56%) e na final, 98% (IC 95%: 94%; 99%), sendo $p < 0,001$, conforme apresentado na tabela 1.

Analisando o impacto do tratamento na qualidade de vida dos participantes, observou-se que a média dos escores do questionário Acne Qol antes do tratamento foi de $39,5 \pm 19,4$ e ao final foi de $105,1 \pm 10$. Através do modelo de regressão para dados de painel verificou-se que esse acréscimo foi significativo ($p < 0,001$) e pode ser estimado em 65,5 pontos (IC 95%: 59,5; 71,7), indicando melhora significativa na qualidade de vida (Gráfico 2).

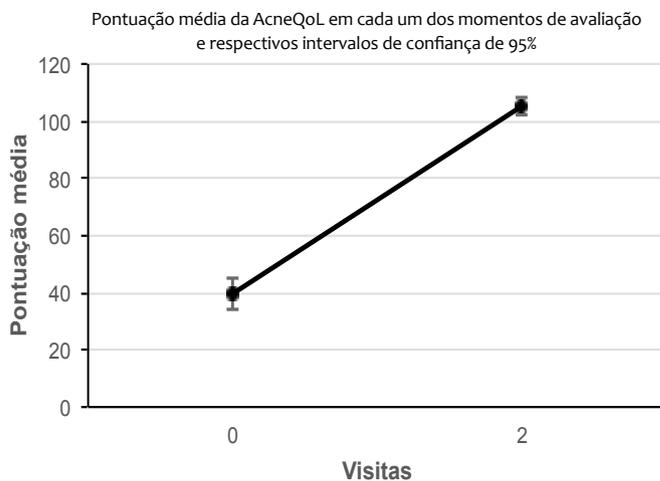


GRÁFICO 2: Análise da pontuação do AcneQol

TABELA 2: Distribuição de eritema, descamação e ressecamento de acordo com as visitas do meio e final

	Visita do meio		Visita final	
	N	%	N	%
Eritema				
Ausente	29	58	27	57,4
Leve	19	38	18	38,3
Moderado	2	4	2	4,3
Descamação				
Ausente	17	34	22	46,8
Leve	29	58	16	34
Moderada	4	8	9	19,2
Ressecamento				
Ausente	17	34	24	51,1
Leve	30	60	22	46,8
Moderado	3	6	1	2,1

Segurança e tolerabilidade foram avaliadas, nas visitas do meio e final, por meio da presença de eritema, descamação e ressecamento cutâneo. A tabela 2 apresenta a distribuição dessas ocorrências, observando-se que na visita do meio, 42% dos pacientes apresentavam eritema, 66% descamação, e 66% ressecamento. Na visita final, 42,6% apresentavam eritema, 53,2% descamação, e 48,9% ressecamento.

Durante toda a avaliação os pacientes foram questionados sobre a presença de outras ocorrências adversas. A tabela 3 apresenta a distribuição dessas ocorrências adversas que se apresentaram ao menos uma vez, em qualquer momento, durante o estudo. Não foi observada nenhuma ocorrência adversa séria.

A tabela 4 apresenta a análise dos exames laboratoriais. Verificou-se que TGO, TGP, gama GT, colesterol total, LDL e triglicérides apresentaram variação ao longo das visitas. Apesar dessa variação, os valores médios não se encontravam fora dos valores de referência. Não houve necessidade de interromper o tratamento devido a alterações laboratoriais. Hemograma, fosfatase alcalina, glicemia e HDL não tiveram variações significativas.

DISCUSSÃO

A eficácia da isotretinoína oral no tratamento da acne vulgar tem sido demonstrada em inúmeras publicações, desde os anos 80, com redução de mais de 90% das lesões inflamatórias. Neste estudo foi observada redução de 99% das lesões inflamatórias e não inflamatórias, com satisfação de 100% dos participantes e significativa melhora da qualidade de vida.³¹

O tempo de tratamento, ao redor de seis meses, é relatado como suficiente para remissão da acne em 99% dos pacientes. Neste estudo, o tempo médio de tratamento foi de oito meses.³²

Como regra, entre duas e quatro semanas depois do início do tratamento, espera-se redução de 50% das pústulas. Observamos redução de 85% das lesões inflamatórias no quarto mês de tratamento, e, como relatado na literatura, as lesões inflamatórias melhoram mais rapidamente do que os comedões. As pústulas regrediram antes das pápulas e nódulos.^{31,32}

Existe vasta literatura sobre ocorrências adversas decorrentes do uso da isotretinoína. Os efeitos colaterais cutâneo-mucosos, cujo mecanismo de ação é o mesmo da ação terapêutica, são previsíveis, comuns, de apresentação precoce (em dias), rapidamente reversíveis com a redução da dose ou descontinuidade do tratamento quando incontroláveis. Não deixam sequelas e têm intensidade dose-dependente. Na literatura, a queilite é a manifestação mais comum, presente em percentual que varia de 96 a 100% dos casos, assim como neste estudo, em que foi observada em 100%.^{25,26,31-33}

Os efeitos tóxicos, comuns aos retinoides orais, são imprevisíveis, raros, aparecem nas primeiras semanas, sendo reversíveis lentamente com a descontinuidade do tratamento, dependentes da susceptibilidade individual e de fatores predisponentes e com intensidade que parece ser função da dose.^{27,28}

A tabela 5 mostra a comparação dos achados de efeitos colaterais deste estudo com os da literatura.^{25-28; 31-33}

TABELA 3: Distribuição de ocorrências adversas em qualquer uma das avaliações, ao menos um relato

OCORRÊNCIAS ADVERSAS	%
Queilite	100
Ressecamento da pele	82
Ressecamento da mucosa nasal	70
Epistaxe	52
Ressecamento ocular	50
Alteração do humor	30
Epigastralgia	20
Dor muscular	14
Náusea	12
Unhas frágeis	10
Artralgia	10
Depressão	4
Queda de cabelo	4
Diarreia	2
Vômito	2
Conjuntivite	2
Paroníquia	-

TABELA 5: Efeitos colaterais e suas incidências: Comparação entre os achados deste estudo e os encontrados na literatura (%)

EVENTOS ADVERSOS	ESTUDO ATUAL	LITERATURA
Queilite	100	96-100
Ressecamento ocular	50	25
Conjuntivite	2	43-80
Epistaxe	52	25
Ressecamento mucosa nasal	70	20-50
Ressecamento da pele	82	25-50
Unhas frágeis	10	desconhecida
Paroníquia	-	rara
Queda de cabelos	4	10-20
Epigastralgia	20	
Náusea	12	
Vômito	2	
Diarreia	2	
Dor muscular	14	15-35
Artralgia	10	15-35
Alteração do humor	30	
Depressão	4	inferior a 1

TABELA 4: Análise descritiva dos exames laboratoriais de acordo com a visita

	Visita inicial	Visita do meio	Visita final	p
HBV	14,5 ± 1,3	14,5 ± 1,1	14,5 ± 1,4	0,914
GBRV	7183,6 ± 1716,5	6815,8 ± 2873,3	6818,4 ± 1702,5	0,087
PLAQ	251380,0 ± 45034,2	264085,1 ± 61876,0	251163,3 ± 70267,9	0,084
TGO	18,4 ± 4,4	23,7 ± 7,7	24,0 ± 9,3	<0,001
TGP	15,3 ± 8,6	17,8 ± 10,4	18,8 ± 10,5	<0,001
FAV	107,1 ± 61,7	99,6 ± 52,4	98,3 ± 50,1	0,371
GGT	19,6 ± 8,3	25,1 ± 14,8	26,0 ± 13,2	<0,001
GLI	85,9 ± 7,8	86,1 ± 7,6	87,2 ± 8,7	0,371
CT	147,5 ± 27,6	168,0 ± 30,0	167,0 ± 32,8	<0,001
LDL	86,2 ± 22,5	105,4 ± 24,5	100,3 ± 28,1	<0,001
HDL	48,4 ± 11,1	45,1 ± 9,8	46,7 ± 14,0	0,098
TRIG	70,3 ± 32,6	91,3 ± 42,0	96,8 ± 60,4	<0,001

Em relação às alterações laboratoriais há grande variabilidade entre os estudos dependendo da dose utilizada. As mais encontradas na literatura são elevação das enzimas hepáticas (20%), aumento dos triglicerídeos (20-40%), aumento do colesterol sérico com elevação da fração LDL e diminuição da HDL (10-30%), tal como observado neste estudo, ainda que a média desses valores tenha permanecido dentro dos valores de referência do laboratório utilizado. Há relatos de reações hepatotóxicas em menos de 1% dos casos, não observado neste estudo.^{31,32}

Assim, podemos afirmar que a isotretinoína similar estudada determinou resultados, quanto à eficácia, segurança e tolerabilidade, semelhantes aos dados da literatura relativos à isotretinoína-padrão.

Este estudo é de grande aplicabilidade prática na vida diária do dermatologista, pois é dúvida frequente tanto dos pacientes como dos próprios dermatologistas se uma isotretinoína similar é igualmente segura e eficaz quanto à isotretinoína-padrão.

As limitações do estudo compreendem: o pequeno número de participantes e delineamento, ou seja, estudo aberto, não controlado ou comparativo e não randomizado.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações deste estudo, foi possível concluir que a isotretinoína similar avaliada foi igualmente eficaz, segura e bem tolerada em comparação aos dados da literatura referentes ao produto-padrão, agregando grande valor à rotina do dermatologista. ●

REFERÊNCIAS

1. Cardain LG, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne Vulgaris - A disease of western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1584-90.
2. Dréno B, Khammari A. Acne – inflammatory affection of pilosebaceous follicle: the most frequent cutaneous illness of moderne time. In: *European Pharmacotherapy 2003 – September 2003.* London: Business briefing Ltd; 2003. p.130
3. Gollnick H. Current Concepts of Pathogenesis of Acne - Implications for Drug Treatment . *Drugs.* 2003;63(15):1579-96.
4. Harper JC, Thiboutot DM. Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv Dermatol.* 2003;19:1-10.
5. Koreck A, Pivarcsi A, Dobozy A, Kemény L. The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology.* 2003;206(2):96-105.
6. McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol.* 2005; 125(1):1-8.
7. Rocha MA, Costa CS, Bagatin E. Acne vulgaris: an inflammatory disease even before the onset of clinical lesions. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014; 13(3):162-7.
8. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the consensus conference on Acne classification. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24(3):495-500.
9. Gollnick H, Cunliffe WJ, Berson D, Dréno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(1 suppl) :S1-38.
10. Sampaio SAP, Bagatin E. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol.* 2008; 83(4):361-7.
11. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(4):651-63.
12. Hassun KM. Etiopatogenia da acne. *An Bras Dermatol.* 2000; 75(1):7-15.
13. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris - 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol.* 1993; 129(3):292-6.
14. Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ, McGinley KT, Eady EA, Leyden JJ, et al. Does oral isotretinoin prevent Propionibacterium acnes resistance? *Dermatology.* 1997; 195(Suppl 1):4-9.
15. Ginsberg H, Rubenstein A, Brown WV. Medical complications of isotretinoin. *Clin Dermatol.* 1986; 4(1):183-9.
16. Peck GL, Yoder FW, Olsen TG, Pandya MD, Butkus D. Treatment of Darier's disease, lamellar ichthyosis, pityriasis rubra pilaris, cystic acne and basal cell carcinoma with oral 13 cis retinoic acid. *Dermatologica.* 1978; 137 (Suppl 1):11-2.
17. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remission of cystic acne and conglobate acne with 13 cis retinoic acid. *N Engl J Med.* 1979; 300(7):329-33.
18. Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet.* 1980; 2(8203):1048-9.
19. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acné. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6(4 Pt 2 Suppl):735-45.
20. Leyden JJ. Oral isotretinoin. How can we treat difficult acne patients? *Dermatology.* 1997; 195(Suppl 1):29-33.
21. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dosis trial. *J Am Acad Dermatol.* 1980; 3(6):602-11.
22. Herane Herane MI. Nuevas pautas de uso de isotretinoína oral en acné. *Dermatología (Santiago de Chile).* 1994; 10:138-9.
23. Corlin R, Maas B, Mack HA. Oral administration of low dosis of 13-cis-retinoic acid in papulopustular acne. Results of a multicenter study. *Hautarzt.* 1984; 35(12):623-9.
24. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acné: results of a multicenter dosis-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10(3):490-6
25. Saurat JH. Side effects of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27(6 pt 2):523-8.
26. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3(2):119-29
27. Almeida ADT, Santos FLF, Santana DP. Isotretinoína e seus efeitos clínicos tóxicos. *Rev Farm Bioquim Univ São Paulo.* 1998; 34(2):41-6.
28. Koistinen HA, Remitz A, Gylling H, Miettinen TA, Koivisto VA, Ebeling P. Dyslipidemia and a reversible decrease in insulin sensitivite induced by therapy with 13-cis-retinoic acid. *Diabetes Metab Res Ver.* 2001; 17(5):391-5
29. Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust.* 1996; 165(3):164-7.
30. Thiboutot D, Gollnick H. New insights into management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60(5 Suppl):S1-50.
31. McLane J. Analysis of common side effects of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(5):S188-94.
32. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(5):S150-7.
33. Goulden V, Layton AM, Cunliffe WJ. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1994; 131(3):360-3.

Artigo Original

Tratamento de rosácea com duas faixas de comprimento de onda de luz intensa pulsada num mesmo disparo

Treatment of rosacea with dual-band wavelength intense pulsed light in a single shot

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682826>

Autores:

Raquel Zappa Silva Marques¹
Daniela Kouvalesski Saviano Moran¹
Carolina Speyer²
Luciana Cirillo Maluf Azevedo³
Simão Cohen⁴

¹ Médica dermatologista – São Paulo (SP), Brasil.

² Acadêmica de medicina na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

³ Médica preceptora do Laboratório de Laserterapia do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

⁴ Responsável pelo Ambulatório de Laserterapia do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC); coordenador adjunto do Curso de Pós-Graduação em Dermatocosmiatria e Medicina Estética da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

Correspondência para:

Luciana Cirillo Maluf Azevedo
Rua Dardanelos, 411 ap 121 –
Alto da Lapa
05468-010 - São Paulo – SP
E-mail: lcmaluf@hotmail.com

Data de recebimento: 17/05/2016

Data de aprovação: 13/06/2016

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

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

RESUMO

Introdução: A rosácea é doença crônica que geralmente se manifesta como flushing, eritema facial persistente, telangiectasias, pápulas e pústulas. A luz intensa pulsada é usada para tratamento de lesões vasculares de rosácea telangiectásica facial.

Objetivos: Avaliar a melhora clínica e dermatoscópica do eritema facial e rubor, e o clareamento dos vasos à dermatoscopia após o uso de luz intensa pulsada.

Métodos: Foram selecionados nove pacientes, com rosácea telangiectásica facial, com idade entre 36 e 59 anos, e fototipo I a III, sem qualquer tipo de tratamento nos últimos seis meses. O tratamento consiste em aplicações da luz intensa pulsada com dual-band, 535-680nm e 860-1200nm, no mesmo disparo. Por favorecer o alvo da hemoglobina, há maior proteção para a epiderme. Foram realizadas três sessões a intervalos de um mês.

Resultados: Após o tratamento, 87,5% dos pacientes notaram redução de flushing e telangiectasias, e os médicos avaliadores, grande (> 75%) melhora clínica em 50% dos pacientes e melhora moderada (51%-75%) em 28,6%. Os efeitos adversos foram mínimos e transitórios.

Conclusões: Até o momento nenhum tratamento mostrou-se completo para a rosácea telangiectásica. Este estudo demonstrou que o tratamento com luz intensa pulsada utilizando a tecnologia dual band é eficaz no tratamento da rosácea.

Palavras-chave: rosácea; terapia de luz pulsada intensa; telangiectasia; eritema

ABSTRACT

Introduction: Rosacea is a chronic disease that usually manifests as flushing, persistent facial erythema, telangiectasia, papules and pustules. Intense Pulsed Light (IPL) is reported for treatment of vascular lesions of facial telangiectasia rosacea.

Objective: To assess clinical and dermoscopy improvement of facial erythema and flushing, and the clearing of vessels to dermoscopic after using IPL.

Methods: Nine patients were selected, with facial telangiectasic rosacea, aged between 36 and 59 years, with skin types I to III, without any treatment in the past six months. The treatment consisted in applications of the Intense Pulsed Light (IPL) with dual-band, 535-680 nm and 860-1200 nm, in one single shot. To favor the target hemoglobin, there is a greater protection for the skin. Three sessions were conducted within the interval of 1 month.

Results: After treatment, 87.5% of patients noticed reduction in flushing and telangiectasia. Adverse events were minimal and transient. To date no treatment was complete for telangiectasia rosacea.

Conclusions: This study demonstrated that treatment with IPL technology using "dual-band" is effective in obtaining a large (>75%) clinical improvement in 50% of patients and moderate improvement (51% to 75%) in 28.6% of patients.

Keywords: rosacea; intense pulsed light therapy; telangiectasia, erythema

INTRODUÇÃO

A rosácea é doença crônica que geralmente se manifesta como *flushing*, eritema facial persistente, telangiectasias, pápulas e pústulas. A luz intensa pulsada (LIP) é reportada para tratamento de lesões vasculares de rosácea telangiectásica facial.¹

LIP é luz policromática, não coerente e de amplo espectro eletromagnético, capaz de emitir comprimentos de onda entre 390nm e 1200nm.²

Seu princípio básico consiste na absorção de fótons por cromóforos endógenos ou exógenos dentro da pele; essa transferência de energia para esses cromóforos-alvo gera calor e posterior destruição das estruturas específicas da pele por meio de um processo chamado de fototermólise seletiva. O comprimento de onda deve ser selecionado em dependência do pico de absorção do cromóforo-alvo e da duração do impulso, que deve ser inferior ao tempo de relaxamento térmico. Isso limita a difusão do calor e minimiza danos das estruturas circunjacentes.³

A combinação de comprimento de onda, duração de pulso, espaçamento entre os disparos e fluência permite a utilização de dispositivos de LIP no tratamento de várias condições dermatológicas, incluindo rosácea.²

Rosácea é dermatose crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por eritema, telangiectasias, pápulas e pústulas.^{4,5}

Foi utilizada a plataforma Omnimax® (Sharp Light, Israel), que contém a ponteira de LIP com banda dupla de absorção para a hemoglobina (535-680 e 860-1200nm).

MÉTODOS

Foram selecionados nove voluntários, oito do sexo feminino e um do masculino, com idade entre 36 e 59 anos, e fototipos I-III de Fitzpatrick. E estabelecidos como critérios de inclusão: pacientes com rosácea telangiectásica (eritema, *flushing*, telangiectasias) sem tratamento dermatológico ambulatorial prévio nos últimos seis meses. Os critérios de exclusão foram imunossupressão, doenças neurológicas ou imunológicas, gravidez, qualquer sinal de infecção local ou doença inflamatória da pele, formação anterior de cicatrizes hipertróficas ou queloides, uso atual de aspirina ou anti-inflamatórios não esteroides, exposição à radiação UV nas últimas quatro semanas e procedimentos de rejuvenescimento facial nos últimos seis meses, como *peelings*, ácidos, *lasers* ou cirurgias. Os pacientes foram recrutados no Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC, e todos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética.

As fotografias foram tiradas no início de cada sessão e após 30 dias do término do tratamento, usando câmera digital Nikon/Coolpix L320 equipada com anel de *flash* montado na lente (Lens-shift VR/ 16,1 megapixels). Todas as fotografias foram tiradas em formato bruto em idênticas condições e configurações da câmera. Foram utilizadas vistas padronizadas (face em 90° e 45° oblíqua direita e esquerda).

Imagens dermatoscópicas foram retiradas antes de cada sessão, sem *flash*, usando lentes especiais do dermatoscópio (DermLite Hybrid, California, USA), conectado à câmera digital Sony Cyber-Shot 14,1 megapixels, com lente Carl Zeiss, sendo padro-

nizada a linha média pupilar esquerda, 4cm abaixo na pálpebra inferior, com *zoom* 3,3 e meia-luz[é nesse sentido? ou seria com metade da luz? neste último caso não haveria o hífen, mas seria melhor usar mesmo metade da luz em vez de meia luz] polarizada do dermatoscópio.

O aparelho utilizado foi o Omnimax® (SharpLight, Israel), com a LIP com dois filtros de corte no mesmo disparo, um de 535-680nm e outro de 860-1200nm. O espectro de ondas entre 535 e 680nm atinge principalmente as lesões vasculares, além de ser bem absorvido pela melanina, tornando-o eficiente também no tratamento das lesões pigmentadas. Já, o espectro entre 860 e 1200nm cobre valores intermediários de absorção pela melanina e hemoglobina, assim aumentando seu aquecimento. Como comprimentos de onda maiores penetram mais profundamente, essa faixa é mais eficaz no tratamento de lesões maiores e mais profundas. Na faixa de comprimento de onda de 680-860nm, o disparo não atua, aumentando a proteção epidérmica, pois nesse espectro a absorção de oxi-hemoglobina e deoxi-hemoglobina é relativamente fraca, ainda que a absorção de melanina seja significativa.

Cada paciente foi informado da necessidade de realização de três sessões com intervalo de 30 dias. A LIP foi realizada com fluências que variaram de 10 a 20J/cm², com duração de pulso entre 12 e 25mseg, e uma ou duas passadas, dependendo da intensidade do quadro clínico e da tolerância de cada paciente.

Não foi utilizado anestésico tópico prévio para que não provocasse a constrição dos vasos. Foi orientado o uso tópico, entre as sessões de LIP, de filtro solar FPS 60 e loção oleosa para proteção da pele.

Os potenciais efeitos adversos, tais como eritema, hipo e hiperpigmentações, bolhas, púrpura e cicatrizes, foram avaliados em cada sessão por meio de uma escala, indicando: nenhuma, leve, moderada ou grave alteração.

No final do estudo, foi aplicado um questionário para avaliar eficácia do tratamento, utilizando escala baseada no guideline do National Rosacea Society Expert Committee.⁶ Os sintomas avaliados foram *flushing*, eritema persistente, telangiectasias, sensação de queimação e melhora global da pele. As notas foram de zero a três (0- ausência, 1- leve, 2- moderada, 3- severa).

As imagens dermatoscópicas antes e após o tratamento foram analisadas por dois médicos e observou-se a evolução geral do quadro clínico dos pacientes de acordo com a seguinte escala: < 25%, 25 a 50%, 51 a 75% e acima de 75% de melhora dos sinais.

RESULTADOS

Os pacientes responderam ao questionário utilizando escala baseada no guideline do National Rosacea Society Expert Committee,⁶ no qual foi avaliada comparativamente a eficácia do tratamento nas seguintes características: textura, sensação de queimação, telangiectasia, *flushing* e eritema.

Os sintomas com melhoras mais evidentes foram eritema e telangiectasia, em que sete dos pacientes referiram melhora importante. As opiniões quanto à textura de pele e *flushing*

foram, em sua maioria, positivas, indicando leve, moderada ou grande melhora do quadro. A sensação de ardência ou queimação foi relatada por 50% dos pacientes (Gráfico 1).

Os resultados foram também avaliados por dois médicos individualmente por meio de fotografias antes e após o tratamento. Foi utilizada a seguinte escala < 25%, 25 a 50%, 51 a 75%

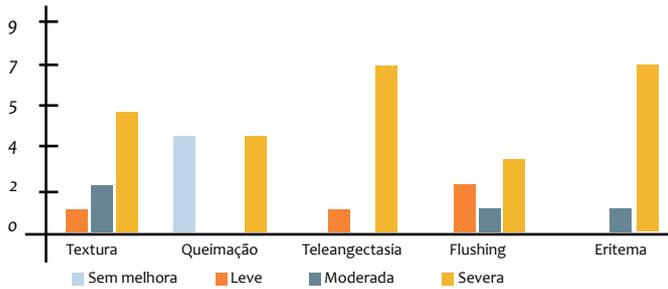


GRÁFICO 1: Opinião do paciente por sintomas



FIGURA 1: Dermatoscopia com telangiectasias antes do tratamento



FIGURA 2: Evidente melhora da telangiectasia à dermatoscopia após as sessões de LIP



FIGURA 3: Paciente com rosácea telangiectásica antes do tratamento



FIGURA 4: Paciente com melhora do quadro da rosácea facial telangiectásica após tratamento com LIP dual band

e acima de 75% de melhora. Nessa análise, os resultados foram avaliados considerando o aspecto geral do paciente, sem diferenciação dos sinais.

Das evoluções analisadas, 50% foram classificadas com mais de 75% de melhora do quadro clínico geral, seguido pelo segundo maior escore de melhora, de 51 a 75% que foi alcançado por 28,6% dos pacientes submetidos ao tratamento com LIP. Apenas três das 14 fotografias analisadas tiveram seu escore inferior a 50% de melhora clínica (Figuras 1 a 4) (Gráfico 2).

Só foram analisados os resultados de oito pacientes, pois houve uma desistência após a seleção inicial, devido à dor e ao incômodo durante o procedimento.

DISCUSSÃO

Uma opção terapêutica comprovadamente eficaz e segura para a rosácea é o uso de tecnologias com luz.¹ Este estudo teve como base a utilização de fototerapia com luz intensa pulsada utilizando duas faixas de banda de luz para rosácea facial num mesmo disparo.

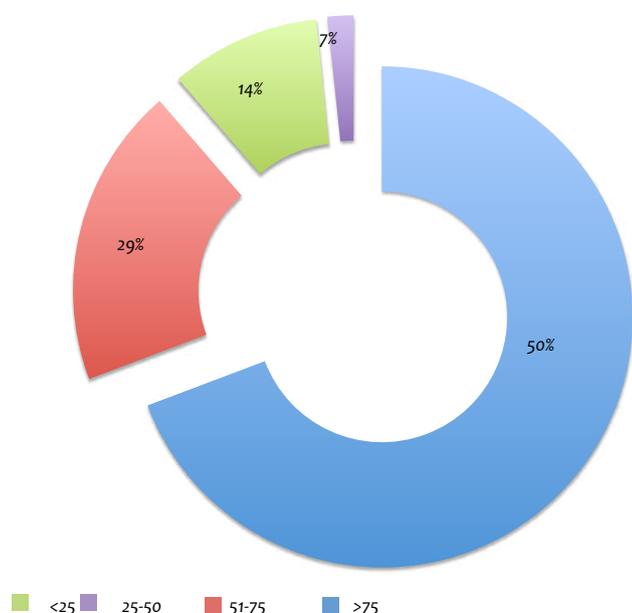


GRÁFICO 2: Melhora segundo avaliação médica

A LIP é tecnologia criada para tratar lesões vasculares e pigmentadas, além de outras aplicações, como remoção de pelos e fotorrejuvenescimento. Ao produzir pulsos sincronizados simples ou múltiplos e com a possibilidade de variar a duração desses disparos, torna-se uma ferramenta bastante versátil.⁵

Na literatura, Mark et al.⁷ demonstraram redução de 29% das telangiectasias e 21% dos eritemas após cinco sessões de LIP, usando filtro de 515nm e pulso único de duração de 3ms. De modo semelhante ao que foi realizado em nosso estudo, Taub et al. conduziram experimento com aproximadamente 500 pacientes, submetendo-os a sessões de LIP ou laser associado a radiofrequência bipolar. Um mês após três sessões, os pacientes tiveram sua avaliação médica quanto ao eritema reduzida de 2.38 para 1.21 e quanto às telangiectasias de 1.64 para 0.86, sendo 3 o escore máximo. Além disso, obtiveram evidente melhora na textura de pele.⁸ Comparativamente a esse trabalho, houve semelhança nos resultados com melhora expressiva dos sintomas de eritema, telangiectasias e textura de pele após as sessões.

Com amostra menor, de 34 pacientes, outro artigo comprovou a eficácia do tratamento com LIP. Após quatro sessões, os escores do eritema e de severidade e avaliação fotográfica melhoraram significativamente, e esses resultados foram mantidos em reavaliação após seis meses, com mínimos e transitórios efeitos colaterais.⁵

Ao analisar 60 pacientes com telangiectasias associadas a rosácea tratados com LIP, com amplo espectro de ondas variando de 515 a 1200nm com diferentes filtros (515, 550, 570 e 590nm) durante aproximadamente dois anos, pôde-se observar melhora de 77,8% das lesões.⁹

CONCLUSÕES

A presente avaliação demonstrou que o tratamento LIP é eficaz na obtenção de intensa (> 75%) melhora do aspecto clínico em 50% dos pacientes e moderada (51 a 75%) em 28,6%, com mínimos e transitórios efeitos colaterais.

O tratamento com LIP aumenta o conteúdo de colágeno superficial e fibras elásticas na derme. Isso se deve à absorção seletiva da luz pela água dos tecidos, aumentando a condução de calor ao redor do colágeno e assim aumentando sua produção. Além disso, há também aumento da produção de fibroblastos pelo efeito fototérmico. Esse mecanismo explica os melhores resultados apresentados por pacientes com idade inferior a 40 anos evidenciado por Lim et al.¹

Ao utilizar esse tipo de laser, ocasiona-se destruição dos vasos sanguíneos anômalos, redução da inflamação e do número de glândulas sebáceas ativas, além do bloqueio de processos alterados de queratinização. Todos esses efeitos contribuem para melhora global do quadro clínico da rosácea.⁸

REFERÊNCIAS

1. Lim HS, Lee S-C, Won YH, Lee J-B. The Efficacy of Intense Pulsed Light for Treating Erythematotelangiectatic Rosacea Is Related to Severity and Age. *Ann Dermatol*. 2014; 26(4): 491-45.
2. Ciocon DH, Boker A, Goldberg DJ. Intense pulsed light: what works, what's new, what's next. *Facial Plast Surg*. 2009; 25(5): 290-300.
3. Piccolo D, Di Marcantonio D, Crisman G, Cannarozzo G, Sannino M, Chiricozzi A, et al. Unconventional Use of Intense Pulsed Light. *Biomed Res Int*. 2014;2014:618206.
4. Babilas P, Schreml S, Szeimies R, Landthaler M. Intense pulsed light (IPL): a review. *Lasers Surg Med*. 2010; 42(2): 93-104.
5. Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol*. 2008; 159(3): 628-32.
6. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, Odom R, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46(4): 584-7.
7. Mark KA, Sparacio RM, Voigt A, Marenus K, Sarnoff DS. Objective and quantitative improvement of rosacea-associated erythema after intense pulsed light treatment. *Dermatol Surg*. 2003; 29(6): 600-4.
8. Taub AF. Treatment of rosacea with intense pulsed light. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2(3): 254-9.
9. Schroeter CA, Haaf-von Below S, Neumann HAM. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg*. 2005; 31(10): 1285-9.

Artigo Original

Comportamento de homens e mulheres quanto ao consumo de cosméticos e a importância na indicação de produtos e adesão ao tratamento

Cosmetics consumption behaviour among men and women and the importance in products indication and treatment adherence

Autores:

Victor Hugo Pacagnelli Infante¹
Livia Salomão Calixto²
Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos³

¹ Farmacêutico bioquímico – São Paulo (SP), Brasil.

² Mestranda em ciências na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Professora-associada III na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Correspondência:

Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Cosmetologia
Avenida do Café, s/n Monte Alegre
14040-903 Ribeirão Preto SP
E-mail: pmcampos@usp.br

Data de recebimento: 28/04/2016
Data de aprovação: 27/05/2016

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

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682817>

RESUMO

Introdução: Os cosméticos apresentam-se em destaque no comércio não só no Brasil, mas mundialmente. Há grande necessidade do conhecimento das motivações de compra dos consumidores para o desenvolvimento de produtos mais bem direcionados e melhora na adesão de tratamentos dermatológicos.

Objetivo: Conhecer os hábitos de consumo cosmético e fornecer um link da área farmacêutica com a área médica.

Métodos: Estudo observacional analítico do tipo transversal, realizado por meio de questionário.

Resultados: A principal alteração na pele masculina é a oleosidade, nas mulheres além dessa há a preocupação com manchas. O consumo de produtos de higiene é unânime em ambos os sexos. As mulheres se mostram mais preocupadas com o tratamento e prevenção de danos solares. A maioria das mulheres utiliza produtos antiacne e maquiagens. Produtos para cabelo apresentam a mesma tendência de vendas tanto para homens quanto para mulheres, não sendo o mesmo observado entre os produtos para pele.

Conclusões: Homens e mulheres apresentam diferentes motivações no momento de adquirir produtos cosméticos. A forma de relacionamento do consumidor com os produtos tem mudado expressivamente, e ele vem buscando expressar sua individualidade perante a sociedade. Isso reflete a necessidade do conhecimento médico de tais motivações a fim de melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento.

Palavras-chave: cosméticos; hábitos; questionários; coleta de dados; comportamento

ABSTRACT

Introduction: Cosmetics stands out in commerce, not only in Brazil but also worldwide. There is great need for knowledge on buying motivations of consumers for the development of better-targeted products and improved adherence to dermatological treatments.

Objective: To know the cosmetic consumption habits and provide a link from the pharmaceutical with the medical area.

Methods: An analytical observational study, cross-sectional, was conducted by questionnaire.

Results: Main change in male skin is oiliness; in women, besides oiliness, there is concern with blemishes. The consumption of hygiene products is unanimous in both sexes. Women are more concerned with the treatment and prevention of sun damage. The vast majority of women use anti-acne products and make-up. Hair products have the same sales trend for both men and women, but this is not observed among products for skin.

Conclusions: Men and women have different motivations when buying cosmetics. The way consumers relate with products has changed dramatically and they are seeking to express their individuality in society. This reflects a need for medical knowledge of such motivations in order to improve patients' adherence to treatment.

Keywords: cosmetics; habits; questionnaires; data collection; behavior

INTRODUÇÃO

O estudo do comportamento do consumidor abrange os hábitos envolvidos no entendimento de suas ações em diferentes relações envolvendo compra e consumo. No entanto, não basta analisar o comportamento isoladamente, é preciso entender por que as pessoas agem de determinada maneira. Consumidores de produtos distintos possuem características diferenciadas; nesse quesito, torna-se indispensável que cada segmento de mercado entenda quais os desejos e necessidades dos consumidores frente a seu produto.¹

Atualmente, os cosméticos apresentam-se em destaque no comércio não só no Brasil, mas mundialmente. Isso se deve à participação mais ativa e constante dos consumidores desses produtos, que passaram a usá-los com mais frequência. Por estar em evidência, tanto na mídia quanto nos lares das pessoas, esse tipo de produto tornou-se motivo de pesquisas acadêmicas e de mercado em diversos campos de estudo, principalmente no marketing.²

A indústria de produtos cosméticos é composta por três grandes segmentos: os cosméticos – que remetem à noção de produtos destinados à melhoria da aparência – os produtos de higiene pessoal e os produtos de perfumaria.¹

O Brasil tem crescido muito nesse mercado, tendo ultrapassado França e Japão e, em 2009, tornou-se o segundo maior mercado cosmético do mundo. Dentro dessa perspectiva é importante entendermos se a motivação dos consumidores está estritamente relacionada com melhora da aparência e embelezamento ou se está associada também à melhora da qualidade de vida e saúde da pele.

Há uma grande mudança conjuntural na forma como o homem vem se relacionando com sua imagem pessoal e tem havido constante crescimento desse setor consumidor na indústria cosmética. Além disso, a maior adesão masculina ao mercado cosmético reflete uma possível melhora em sua qualidade de vida, uma vez que muitos problemas de saúde relacionados diretamente com a pele são mantidos pelo público masculino devido a sua resistência ao tratamento dermocosmético.

Quando se busca entender o comportamento do consumidor é preciso ter em mente do que se trata esse comportamento, quem é e qual o contexto socioeconômico em que está inserido. O comportamento está intimamente relacionado com estímulos provenientes de diferentes fontes, bem como a resposta que é processada pelo consumidor de acordo com seu contexto. Para Martins,³ é possível distribuir em cinco diferentes grupos os fatores que motivam o consumidor a comprar: antropológicos ou culturais; ambientais; biológicos; psicológicos; e socioeconômicos.

Nos anos 80 houve a reconstrução de modelos masculinos e femininos, por meio das simbologias de suas roupas, gestos e atitudes e o modo de lidar com a sexualidade e o próprio corpo; houve uma mudança no padrão de comportamento ligado aos gêneros. Diante das conquistas femininas, o homem acabou perdendo a função máxima de provedor da família herdada da sociedade patriarcal e iniciou um processo de transformação da *persona* social e da intimidade tornando-se mais participativo dentro de casa e apto a dividir cada vez mais as responsabilidades com a mulher.⁴

Além disso, atualmente, parte dos homens acredita que estar aparentemente bem cuidado e vestido implica melhores oportunidades de empregos, além de associar o fato com a satisfação pessoal na construção da própria imagem. Ao mesmo tempo em que se preocupa com a aparência, pode admitir suas fraquezas, suas sensibilidades e demonstrar que precisa de cuidados, característica pouco difundida entre os homens até meados dos anos 80. Sua preocupação com a saúde e a beleza é tanta, que a indústria de cosméticos percebeu um grande aumento na procura de produtos e passou a desenvolver linhas específicas para o público masculino.⁵

MÉTODOS

Visando ao conhecimento dos hábitos de consumo do mercado em relação aos produtos cosméticos, foi realizado estudo observacional analítico do tipo transversal. Aplicou-se questionário com questões voltadas para o conhecimento social do entrevistado, bem como sua cultura de consumo cosmético e alguns hábitos de saúde, como o uso de fotoprotetor. Após aprovação do Comitê de Ética em pesquisa CEP/FCFRP n.303, foi elaborado um questionário do tipo misto, com 15 questões fechadas e uma aberta.

A população de estudo foi constituída de homens e mulheres consumidores de cosméticos. O fator de exclusão foi pessoas não residentes no Brasil. A amostragem utilizada foi a amostra aleatória estratificada em grupo masculino e feminino. Todos os participantes responderam de forma completa aos questionários. As respostas obtidas foram validadas confirmando sua consistência e integridade.

RESULTADOS

O questionário comparando as motivações de compra, bem como a forma de interação do consumidor com os produtos cosméticos, foi aplicado a uma população de estudo que consistiu em 101 pessoas, sendo 49 do sexo masculino e 52 do feminino. A idade dos participantes concentrou-se na faixa dos 18 aos 35 anos, caracterizando a população como público jovem.

Quanto à distribuição de renda dos participantes, percebeu-se forte concentração em até seis salários mínimos (R\$788,00 em 2015), dado que pode estar relacionado ao fato de que os entrevistados são, principalmente, jovens e adultos de até 35 anos (Tabela 1).

Os entrevistados foram questionados quanto a suas características físicas em relação à pele e ao cabelo. Foi observado um maior número de entrevistados do sexo masculino com pele oleosa, cabelo normal, curto e de cor castanha. Quanto às mulheres, nota-se que a maioria classifica sua pele como oleosa e o cabelo

TABELA 1: Distribuição de renda dos entrevistados

Renda	Masculino	Feminino	Total
Inferior a 3 salários mínimos	15,8%	26,7%	42,6%
Entre 3 e 6 salários mínimos	16,8%	11,9%	28,7%
Entre 6 e 10 salários mínimos	9,7%	8,8%	18,8%
Superior a 10 salários mínimos	5,8%	3,9%	9,9%

misto, castanho e longo. De maneira geral, nota-se que os entrevistados apresentam principalmente cabelo e pele oleosos ou mistos, uma característica muito presente entre os brasileiros. As informações relativas à pele e cabelo encontram-se na gráfico 1.

Esse tipo de informação torna-se importante para que o dermatologista, junto ao farmacêutico, possa analisar qual o melhor tratamento indicado para o indivíduo. A afirmação ganha força quando se nota que diferentes tipos de pele ou cabelo apresentarão diferentes características físico-químicas e de composição ou até mesmo influenciarão na forma de absorção do

princípio ativo. Dessa forma, a prescrição dermatológica pode ser feita de forma mais individual e eficiente.

Para conhecer as diferenças nas motivações de compra dos produtos cosméticos, duas questões foram colocadas no questionário: “O que você procura na hora de comprar produtos cosméticos?” e “O que você leva em consideração na hora da escolha do produto?”. Apesar de as perguntas parecerem muito similares, elas são importantes para analisar o que o consumidor procura *versus* o que faz o consumidor procurar pelo produto. Os dados coletados estão presentes nos gráficos 2 e 3.

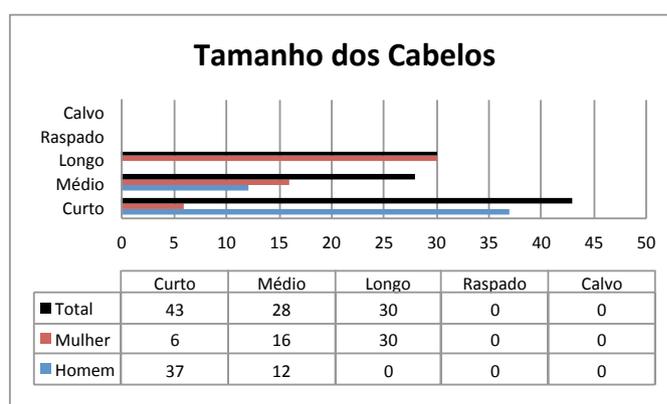
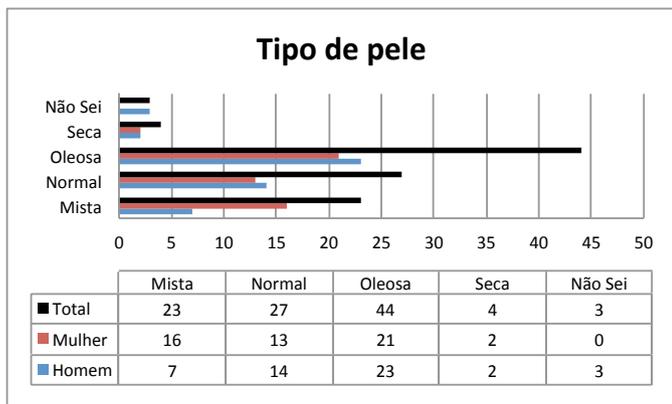
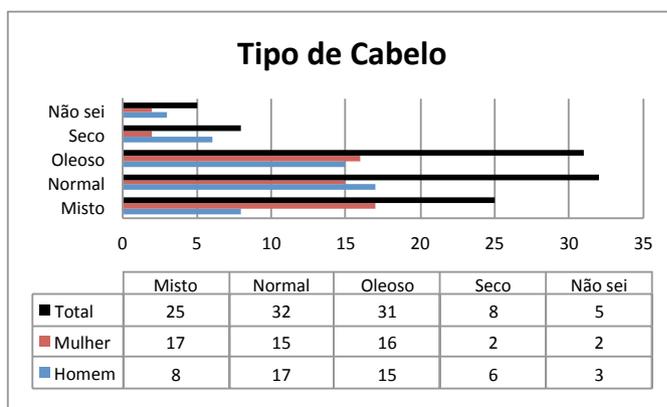
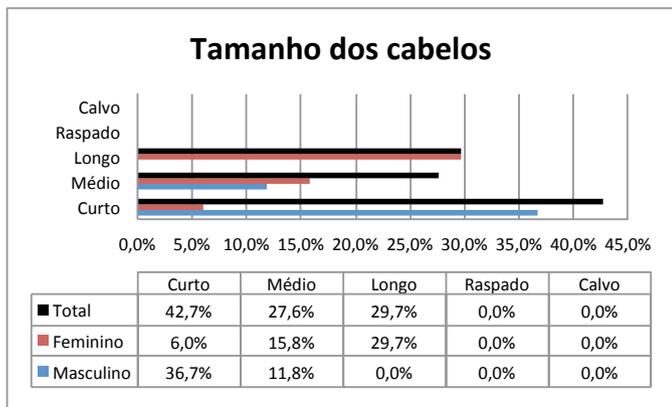


GRÁFICO 1: Distribuição das características da pele e cabelos dos entrevistados



GRÁFICO 2: Motivações do consumidor na hora de comprar produtos cosméticos

GRÁFICO 3: O que influencia o consumidor na escolha dos produtos cosméticos

Ao se questionar a respeito do que faz com que o consumidor procure determinado cosmético, obteve-se o seguinte panorama: as mulheres são mais influenciadas pela marca, seguida de indicação de amigos e preço, enquanto os homens são influenciados principalmente pelo preço, marca e indicação médica (Gráfico 3).

Quanto à fidelidade dos consumidores, a maioria das mulheres mostrou-se pouco fiel às marcas e gosta de variar fabricantes. Já entre os homens essa tendência foi equilibrada de acordo com os dados apresentados na gráfico 4.

Como parte do questionário, os entrevistados deveriam citar até três marcas de produtos cosméticos que se lembravam naquele momento. Foram citadas cerca de 60 marcas, sendo que 43 delas surgiram apenas uma ou duas vezes no espaço amostral. As demais marcas, citadas três ou mais vezes encontram-se na gráfico 5.

Destaca-se a presença do grupo L’Oreal como líder em citações e também suas variadas linhas de dermocosméticos como Vichy e La Roche-Posay. As marcas nacionais foram pouco lembradas, apenas os grupos Natura e O Boticário foram citados.

A principal alteração no rosto que incomoda o público masculino entrevistado é a oleosidade. As mulheres relatam casos de oleosidade, mas problemas com manchas também estão entre

as maiores reclamações das entrevistadas, apesar de serem jovens. Os dados estão presentes na gráfico 6.

Os entrevistados citaram todos os produtos cosméticos que usam ou já utilizaram em alguma etapa da vida. Para melhor análise dos dados, os produtos para cabelo, pele e higiene pessoal foram separados. Os entrevistados poderiam escolher quantos produtos desejassem, ressaltando que há uma maior variedade de produtos cosméticos consumidos por mulheres. Os dados obtidos estão nas gráficos 7, 8 e 9.

A presença dos produtos de higiene é muito expressiva em ambos os sexos. Quanto aos produtos para cabelos, nota-se que os homens utilizam uma variada gama de produtos. Um resultado que chama atenção é a grande utilização de condicionar pelo público masculino, mesmo a maioria possuindo cabelos curtos. As pomadas e géis para modelar cabelos são mais utilizados por homens.

As mulheres utilizam máscaras hidratantes para cabelos e sprays fixadores em maior quantidade. Os homens utilizam com pouca frequência loções antiqueda, isso se deve principalmente ao fato de que o público entrevistado é jovem e os homens não procuram tratamento logo que a calvície começa a aparecer. Eles procuram uma melhora na aparência e, enquanto não houver o

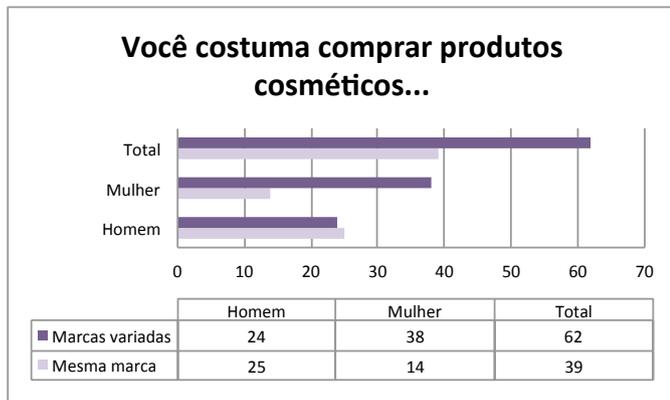


GRÁFICO 4: Fidelidade dos consumidores às marcas cosméticas

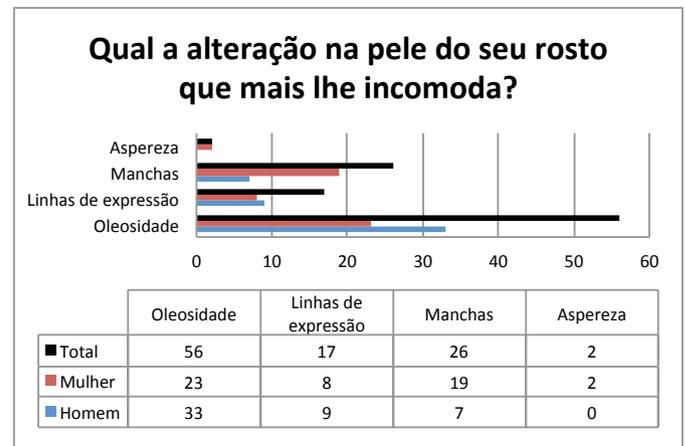


GRÁFICO 6: Alterações na pele dos entrevistados

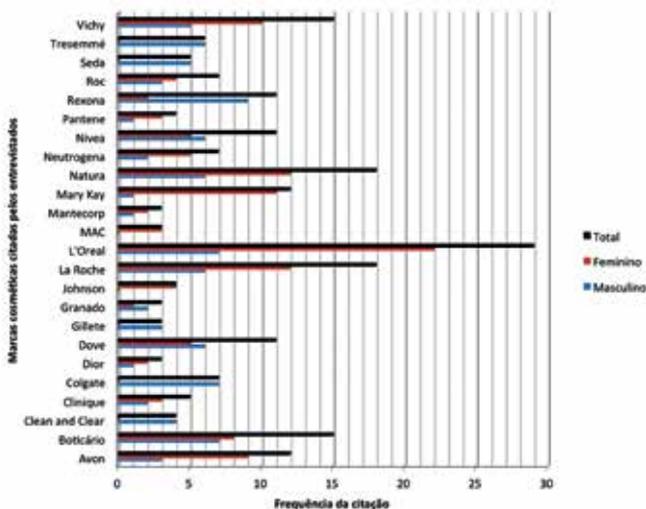


GRÁFICO 5: Marcas cosméticas citadas mais de duas vezes pelos entrevistados

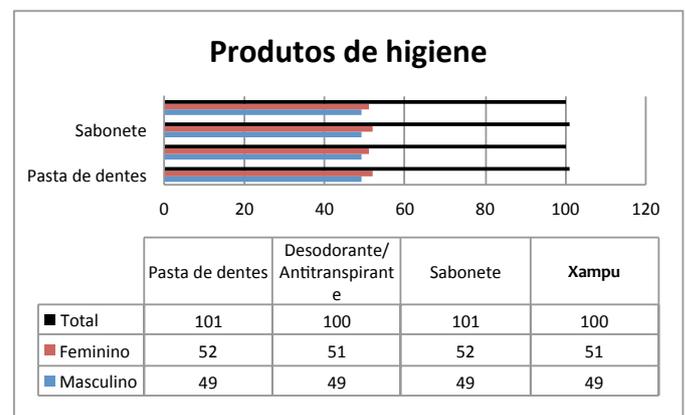


GRÁFICO 7: Consumo de produtos de higiene pessoal em número absoluto

Consumo de produtos cosméticos para cabelos

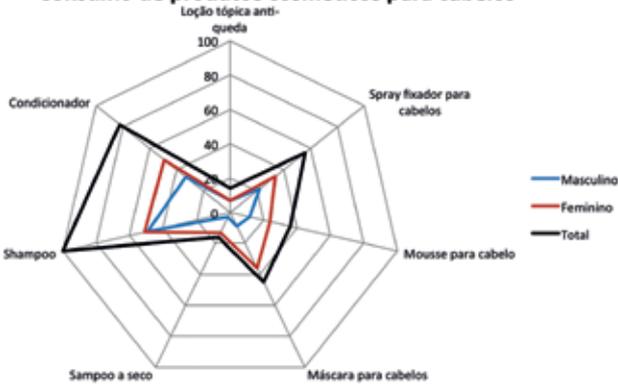


GRÁFICO 8: Consumo de produtos cosméticos para cabelos

Consumo de produtos cosméticos para a pele

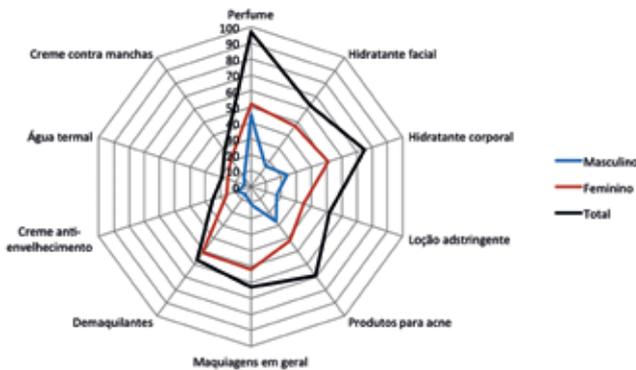


GRÁFICO 9: Consumo de produtos cosméticos para a pele

problema de fato, o público masculino não busca tratá-lo.

O gráfico 8 demonstra que a tendência de consumo é a mesma entre os sexos, porém com proporções diferentes, ou seja, homens e mulheres tendem a comprar o mesmo tipo de produto para cabelos em maior ou menor quantidade, proporcionalmente. O comportamento observado com relação aos produtos para cabelo não é observado quanto aos produtos para a pele. Como é possível observar no gráfico 9, houve diferença nas tendências de consumo. As mulheres, por exemplo, tendem a consumir muito mais maquiagens, demaquilantes e hidratantes faciais do que os homens. Há forte presença da perfumaria nesse tipo de consumo, com quase unanimidade de respostas. Destaca-se também que mais de 20% dos homens alegaram já ter utilizado algum tipo de maquiagem como sombras, corretivos ou bases.

Outro dado interessante diz respeito à utilização de produtos para barba por parte dos homens: 80% dos entrevistados alegaram utilizar creme para barbear e apenas 49% utilizam loção pós-barba. Dessa forma, as elaborações de linhas para barbear devem seguir a tendência de produção de cremes para barbear como prioridade e/ou aumentar o investimento na qualidade de loção pós-barba com o intuito de melhorar a aceitação por parte do mercado consumidor.

Em relação à proteção solar, o questionário fornece o seguinte panorama: as mulheres têm maior preocupação, fazendo mais uso do protetor solar do que os homens, como é possível observar na gráfico 10. O que mais chama a atenção é que cerca de 20% dos homens alega nunca ter utilizado protetor solar.

DISCUSSÃO

Com base nos resultados obtidos e aqui descritos, nota-se que, de maneira geral, os homens buscam principalmente melhora da aparência, seguido de bem-estar e tratamento. Já as mulheres têm como principal motivação o tratamento, seguido de bem-estar e melhora da aparência. Os resultados obtidos corroboram o que é observado na macrosociedade, uma vez que a busca de melhora da aparência masculina está relacionada, principalmente, com sua insegurança quanto à forma de apresentar-se frente a um novo emprego, posição social ou parceira(o).

As perguntas relacionadas à motivação de compra tornam-se cruciais para o conhecimento do comportamento de consumo, mas, mais do que isso, tornam-se aliado importante para que o dermatologista consiga entender como seus pacientes se comportam. Por exemplo, podemos notar que a marca, o preço e a indicação médica são as três principais considerações na hora de se obter um produto cosmético. Dessa forma, no momento da prescrição, são três pontos importantes para o dermatologista observar.

Você tem o hábito de utilizar protetor solar?

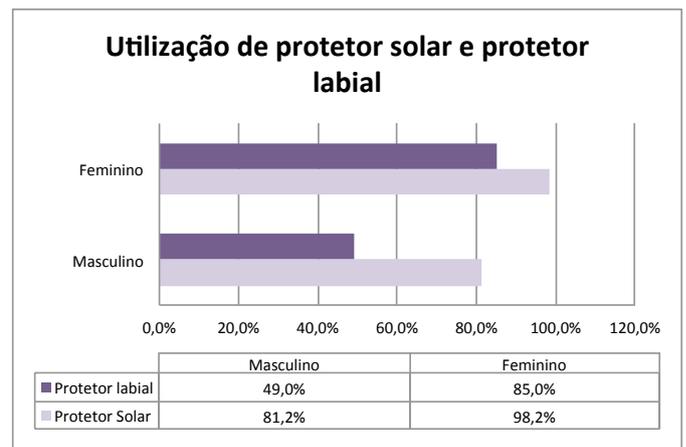
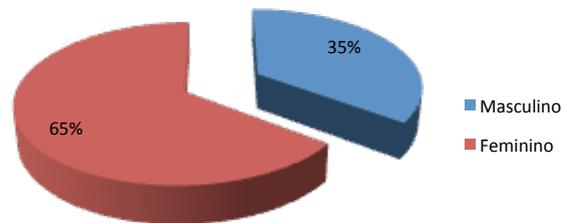


GRÁFICO 10: Hábitos de proteção solar dos entrevistados

Além disso, tratamento, bem-estar e melhora da aparência são os pontos mais procurados no momento em que os consumidores adquirem produtos cosméticos. O conhecimento desse perfil do consumidor por parte dos dermatologistas, aliado às tendências de mercado cosmético, é de extrema importância para que a prescrição seja mais assertiva de acordo com o perfil do paciente.

O homem busca construir uma autoimagem receptiva que auxilie em seus objetivos e conquistas; seu estilo de vida vem mostrando desvinculação de sua opção sexual e sendo cada vez mais uma expressão de sua individualidade.⁵ A mulher está preocupada com o que uma determinada alteração em sua pele pode acarretar futuramente, buscando cosméticos que não estejam associados somente com a melhora da aparência, mas que também corrijam e/ou evitem determinada alteração como formulações que reduzam a oleosidade da pele.

Apesar de as mulheres queixarem acerca de manchas, elas não fazem consumo expressivo de cremes para o tratamento delas. Utilizam antes mais produtos para acne, apesar de esse tipo de alteração ser mais presente em homens. Esse consumo é impulsionado por sua vaidade; assim, a mulher presta mais atenção nas alterações cutâneas, observando-as logo que aparecem.⁶ Essa informação mostra-se relevante ao público médico porque muitas vezes as mulheres não sabem sobre possíveis tratamentos para as manchas de que se queixam. Além disso, essas alterações cutâneas podem apresentar diferentes origens e somente com um exame dermatológico eficaz é possível conquistar um tratamento eficaz.

O apelo da marca do cosmético ficou evidenciado nos resultados de motivação de compra. Isso está de acordo com estudos que indicam que a publicidade é um dos principais fatores que influenciam a compra de cosméticos⁷ aliado à noção de imagem corporal. Porém, a influência do preço aliada ao fato de que as mulheres levam em consideração indicações de amigas ou *blogs* na hora da compra, demonstra que elas podem deixar de ser fiéis à marca se encontrar produtos melhores na empresa concorrente.

Entre os homens observa-se comportamento mais fiel e conservador, ou seja, a partir do momento em que ele encontra o que precisa, para de procurar. Isso confirma a noção de que o homem é sempre prático, mesmo na hora de cuidar da aparência e que a mulher gosta de prolongar o momento da escolha, de “enrolar”.⁸ Demonstra-se assim que apesar de o homem estar se aproximando de uma área considerada feminina, as amarrações de gênero ainda continuam.

É importante observar que marcas mais presentes em supermercados e drogarias como Nivea, Dove e Rexona são mais lembradas por homens do que por mulheres e o mesmo é observado em relação aos produtos de higiene pessoal. TresSemm é marca essencialmente feminina, com propaganda vinculada a esse público, mas foi citada apenas por homens. Marcas presentes em supermercados são as mais lembradas pelo público masculino. Isso está de acordo com estudos anteriores que demonstraram que os homens costumam comprar seus produtos cosméticos em supermercados, farmácias e drogarias.⁹

As mulheres mostram-se muito mais propensas a gastar

mais com produtos cosméticos, além de preferir seguir indicações de amigos a indicações médicas, sendo o contrário observado entre os homens. Esse tipo de comportamento dos dois gêneros é muito presente na sociedade atual, mas é possível visualizar um crescente número de *blogs*, revistas e páginas de internet responsáveis por difundir o uso de cosméticos entre o público masculino. Essa é uma tendência que já tem força na Europa e não demorará muito para alcançar o vaidoso mercado masculino brasileiro.¹⁰

É importante ressaltar que o conhecimento de tal tendência é fundamental para os dermatologistas, tendo em vista um possível canal de difusão de conhecimentos dermatológicos. Os médicos devem ficar atentos a possíveis páginas na internet que possam auxiliar com corretas informações dermatológicas.

Apesar de o Brasil ser considerado o segundo mercado consumidor cosmético e líder mundial de crescimento no setor, poucas empresas nacionais foram lembradas. Essas empresas devem buscar estratégias e explorar as particularidades na composição da pele e cabelo dos brasileiros, fornecendo produtos para eles voltados.¹¹ Notoriamente, cosméticos desenvolvidos no exterior podem não se adaptar totalmente à pele dos brasileiros devido às particularidades da população.

Compreender quais marcas são as preferidas do mercado consumidor auxilia na prescrição de produtos dermocosméticos, além de aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento. Algumas marcas, como as do grupo L’Oreal importam-se com estudos clínicos de eficácia, o que pode explicar, em parte, sua grande presença entre as marcas citadas, tendo em vista seu custo relativamente elevado. Conhecer a forma de produção e a integridade da empresa, aliado às preferências do mercado consumidor, faz com que a adesão ao tratamento seja mais eficaz.

Relacionando dados desse estudo a estudos anteriores¹² é possível observar que a indústria brasileira precisa investir no fortalecimento de sua identidade por meio de marketing, preços de acordo com o que o consumidor atribui ao produto e conhecimento de mercado. Dessa forma, a empresa nacional será capaz de alcançar maior número de consumidores e fornecer produtos cosméticos condizentes com a população brasileira.

Os produtos de higiene possuem praticamente unanimidade de uso entre a população. Esse setor no mercado cosmético é muito lucrativo e atinge a população de forma praticamente homogênea. A indústria, bem como a pesquisa e desenvolvimento, deve estar atenta a esse fato, buscando oportunidades dentro desse setor.

Homens relataram já ter usado produtos considerados “femininos”, como maquiagens por exemplo. Tal resultado demonstra tendência de desvinculação de construções de gênero. Os homens estão se preocupando mais com sua apresentação geral do que com o julgamento premeditado por seus hábitos de consumo.

Ainda, quando se fala sobre cosméticos, não se pode esquecer da proteção solar e do impacto que ela causa na qualidade de vida das pessoas e em sua aparência a longo prazo.¹³ A utilização de proteção solar é a principal prevenção contra agravamentos como rugas ou perda da elasticidade natural da pele, além do

problema de câncer de pele que atinge boa parte da população brasileira, tendo em vista que o Brasil é um país tropical com alta incidência de luz solar.

Estudos apontam que a população brasileira tem consciência desses riscos associados à exposição solar e conhece a importância do fotoprotetor. Porém, ela não consegue criar no longo prazo o hábito de passar protetor solar.¹⁴ Um quinto dos homens alegou nunca ter usado protetor solar. Esse dado se alinha a estudos anteriores que demonstram que os homens passam protetor solar com menor frequência do que as mulheres.¹⁵ Esse tipo de comportamento revela um problema a ser combatido: campanhas de fotoproteção devem ser elaboradas com a finalidade de atingir o público masculino de forma mais eficiente e de estimular o hábito de aplicação de protetor solar.

O conhecimento de tal comportamento é de significativa importância para o dermatologista em campanhas de prevenção ao câncer de pele, por exemplo. Além de que auxilia no momento da prescrição de protetores solares: a abordagem ao público masculino deverá ser muito mais concisa e robusta.

CONCLUSÕES

Homens e mulheres apresentam diferentes motivações no momento de adquirir produtos cosméticos. Enquanto eles estão mais interessados com a melhora da aparência, juntamente com um bom custo/benefício, as mulheres mostram-se mais

preocupadas com produtos associados a tratamentos, buscando indicações de amigas de novas marcas e produtos. A forma de relação do consumidor com os produtos tem mudado expressivamente, e ele vem buscando maneiras mais autênticas de expressar sua individualidade perante a sociedade, independente de padrões preestabelecidos.

É possível notar uma tendência de comportamento em que as pessoas se tornam cada vez mais protagonistas de suas próprias vontades e não mais necessariamente buscam se apropriar unicamente de ideais vindos de determinadas classes da sociedade. Causado por um mundo menos polarizado, hiperconectado e mais democrático, esse comportamento abre a possibilidade de que as pessoas não apenas tenham acesso a referências comuns independentemente de sua origem, classe, sexo ou idade, mas que também encontrem formas para expor sua voz e expressar sua individualidade de forma autêntica.

O conhecimento de tais informações pode parecer exclusivamente mercadológico, mas revela uma gama de informações importantes aliadas para que o médico dermatologista consiga realizar uma abordagem terapêutica mais moderna e eficaz. Conhecer o comportamento dos pacientes é entender que impactos um tratamento pode trazer em sua qualidade de vida, além de auxiliar o médico no entendimento de abordagens terapêuticas mais modernas e humanas. ●

REFERÊNCIAS

1. Angonese R. Ambiente, interpretação e estratégia: um estudo na indústria brasileira de cosméticos. 2008, 241 f. [Dissertação]. Universidade Positivo, Curitiba, 2008.
2. Cerqueira AC, de Oliveira RCR, Honório JB, de Macedo Bergamo FV. Comportamento do consumidor de cosméticos: um estudo exploratório. *Revista Formadores*. 2013;6(1): 128-57.
3. Martins R. Os fatores que influenciam o comportamento humano. Artigonal. 14 ago 2009. Acesso em: 10 nov 2015. *Psicologia&Auto-ajuda*. Disponível em: <http://www.artigonal.com/auto-ajuda-artigos/os-fatores-que-influenciam-o-comportamento-humano-917162.html>.
4. Furtado JA. Título do trabalho: Identidade masculina e publicidade: Uma discussão contemporânea. In: III ENECULT - Encontro de Estudos Multidisciplinares em Cultura, 2007, Salvador. Acesso em: 14 nov 2015. Disponível em: <http://www.cult.ufba.br/enecult2007/JulianadeAssisFurtado.pdf>.
5. Carvalho JDR. Vaidade masculina: um estudo sobre a mudança de hábitos do homem contemporâneo. [Monografia]. Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2010.
6. Strehlau VI, Claro DP, Neto AL. A vaidade impulsiona o consumo de cosméticos e de procedimentos estéticos cirúrgicos nas mulheres? Uma investigação exploratória. *Rev Adm*. 2015; 50(1): 73.
7. Pereira FC, Antunes AC, Nobre S. O papel da publicidade na compra de produtos cosméticos. *Comunicação e Sociedade*. 2011;19:161-78.
8. Ghilardi-Lucena MIP, Possati JF. O gênero masculino na publicidade de cosméticos e vestuário. *Nonada Letras em Revista*. 2011; 1(14):11-24.
9. Tamashiro HRDS, Merlo EM, Da Silveira JAG. Comportamento do consumidor e os atributos que sinalizam as preferências dos formatos de varejo no setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. *REMark*. 2011;10(2): 54.
10. Pinto RPA, Tenorio BL. O Fenômeno Metrossexual - O papel da publicidade na construção de um novo modelo de homem. In: XXVIII Congresso Brasileiro de Ciências da Comunicação, 2005, Rio de Janeiro.
11. Cruz S, França PNX. Estratégias competitivas: o caso da indústria de cosmético no Brasil. *Veredas Favip - Rev eletr ciên*. 2013; 1(1):20-7.
12. Giraldi JDME, De Carvalho DT. A influência da imagem do Brasil nas atitudes com relação a produtos brasileiros: uma investigação empírica do efeito país de origem. *REAd. Rev. Eletronica Adm*. 2006; 12(5):1-28.
13. Gilchrist BA, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol*. 1979;73(2):141-3.
14. Bonfá R, Martins-Costa GM, Lovato B, Rezende R, Belletini C, Weber MB. Avaliação do conhecimento e hábitos de fotoproteção entre crianças e seus cuidadores na cidade de Porto Alegre, Brasil *Surg Cosmet Dermatol*. 2014; 6(2): 148-53.
15. Castilho IG, Sousa MAA, Leite RMS. Fotoexposição e fatores de risco para câncer da pele: uma avaliação de hábitos e conhecimentos entre estudantes universitários. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(2):173-8.

Artigo Original

Laser toning e drug delivery: estudo-piloto utilizando laser Q-switched Nd:YAG 1064nm

Laser toning and drug delivery: a pilot study using laser Q-switched laser 1064nm

Autores:

Célia Luiza Kalil¹
Valéria Campos²
Clarissa Prieto Herman Reinehr³
Christine Rachele Prescendo Chaves⁴

¹ Preceptora e responsável pelo Ambulatório de Cosmiatria do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS), Brasil.

² Dermatologista em clínica privada – Jundiá (SP), Brasil; Pós graduada em dermatologia e laser pela Harvard Medical School – Massachusetts, EUA.

³ Dermatologista em clínica privada – Porto Alegre (RS), Brasil.

⁴ Farmaceutica especialista em manipulação magistral pelo Instituto Racine – São Paulo (SP) e diretora técnica da Farmatec – Porto Alegre (RS), Brasil

Correspondência para:

Célia Luiza Kalil
Avenida Padre Chagas, 230 – Bairro Moinhos de Vento
90570-080 – Porto Alegre – RS
E-mail: celia@celiakalil.com.br

Data de recebimento: 20/10/2015
Data de aprovação: 02/06/2016

Trabalho realizado em clínica privada – Porto Alegre (RS), Brasil.

Suporte Financeiro: Farmatec Farmácia de Manipulação LTDA, forneceu as formulações dos drug deliveries utilizados

Conflitos de interesse: A Farmatec Farmácia de Manipulação LTDA, foi responsável pela manufatura das formulações dos drug deliveries utilizados, porém toda a metodologia, execução e análise dos resultados obtidos foram realizadas pelos investigadores sem qualquer interferência da empresa acima citada.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682727>

RESUMO

Introdução: A técnica de laser *toning* é realizada com a modalidade *Q-switched* Nd:YAG 1064nm, com o objetivo de estimular a neocolagênese. A técnica também pode ser associada à aplicação de medicamentos apropriados para drug delivery, aumentando seu potencial de permeação cutânea.

Objetivo: Avaliar os resultados da técnica de laser *toning Q-switched* Nd:YAG 1064nm associada ao drug delivery por meio de estudo-piloto.

Métodos: Quatro pacientes realizaram quatro sessões do laser com aplicação de uma fórmula para drug delivery ou placebo, em intervalos quinzenais.

Resultados: Segundo a avaliação fotográfica, o laser *toning* promoveu melhora da acne, poros, rugas e sensibilidade. Quando associado ao drug delivery, houve superioridade nos resultados. Na avaliação clínica observaram-se diferenças apenas na análise de poros (+11%). 75% dos pacientes apresentaram erupção acneiforme.

Conclusão: Os resultados deste estudo-piloto demonstram que o laser *toning* pode ser potencializado quando associado ao drug delivery.

Palavras-chave: lasers; administração cutânea; colágeno; hidroxiprolina; ácido hialurônico; ácido ascórbico

ABSTRACT

Introduction: Laser toning technique is performed with the Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm, aiming at stimulating neocollagenesis. The technique can also be associated with the application of suitable medicines for drug delivery, increasing its potential for skin permeation.

Objective: To evaluate the results of laser toning Q-switched Nd:YAG laser 1064 nm associated with drug delivery through a pilot study.

Methods: Four patients underwent four laser sessions with application of a formula for drug delivery or placebo, fortnightly.

Results: According to the photographic assessment, laser toning promoted improvement of acne, pores, wrinkles and sensitivity. When associated with the drug delivery, there was superiority in results. In clinical evaluation differences were observed only in the pores analysis (+11%). 75% of patients had acneiform eruption.

Conclusion: Results of this pilot study show that laser toning can be enhanced when combined with drug delivery.

Keywords: lasers; administration, cutaneous; collagen; hydroxyproline; hyaluronic acid; ascorbic acid

INTRODUÇÃO

O transporte de medicamentos através da superfície cutânea vem recebendo atenção em diversas especialidades médicas, pois se trata de método de fácil acesso, não invasivo, seguro e efetivo. Essa forma de administração permite evitar o metabolismo de primeira passagem no fígado e a degradação da droga no trato gastrointestinal, essenciais em muitos medicamentos.¹

Na dermatologia, a via tópica para entrega de medicamentos é muito importante. No entanto, a biodisponibilidade da maioria dos medicamentos utilizados varia de um a 5%, e muitos deles não atingem a profundidade necessária para agir no seu tecido-alvo.² Por esse motivo, técnicas de *drug delivery* pela via trans-epidérmica, como aquela facilitada por *lasers*, estão sendo continuamente estudadas e melhoradas.

O *Q-switched Nd:YAG 1064nm* foi um dos primeiros *lasers* não ablativos utilizados para rejuvenescimento e *resurfacing* facial, com resultados clínicos e histologicamente comprovados.³ Ele pode ainda ser utilizado no tratamento de hiperpigmentação, rejuvenescimento, remoção de tatuagens, redução de pelos e tratamento de cicatrizes.⁴ A técnica de *laser toning* é realizada com *laser Q-switched*, com pulsos de onda da ordem de nanossegundos, com o objetivo de estimular os fibroblastos dérmicos a realizar a neocolagênese. Utilizam-se múltiplas passadas com baixa fluência.⁵ A técnica propicia melhora do tônus e da textura da pele, redução de poros, secreção sebácea, ríndes e discromias, além de promover *drug delivery*.⁶

A técnica de *laser toning* com o *quality-(Q)-switched neodymium: yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) 1064nm* associada à aplicação de medicamentos apropriados para *drug delivery* imediatamente após o procedimento foi avaliada neste estudo-piloto.

MÉTODOS

Quatro pacientes com idades entre 39 e 54 anos, do sexo feminino, grau de envelhecimento Glogau de II a III e fototipo segundo Fitzpatrick II a IV foram selecionadas. Todos os princípios éticos preconizados foram seguidos para a execução deste estudo, e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido concordando com sua participação no estudo.

Com o objetivo de avaliar os resultados do *laser toning* como promotor de *drug delivery*, foram realizadas quatro sessões em intervalos quinzenais, e imediatamente após a aplicação do laser foi aplicada formulação magistral específica em duas pacientes contendo Hyaxel® 5%, Hidroxiprolisilane C® 4%, DMAE Pícolato® 5%, Nano Vit C® 6%, Matrixyl 3000® 4% em sérum anidro fluido; nas outras duas aplicou-se apenas o veículo como placebo. As pacientes seguiram utilizando as fórmulas (teste ou placebo) em domicílio, durante toda a duração do estudo.

O *laser toning* foi realizado com o *Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) 1064nm Q-switched*, plataforma Ethera® (Vydenze Medical, São Carlos, São Paulo, Brasil) com a ponteira de 7mm, frequência 5Hz, duas passadas em toda a face. A energia utilizada na primeira sessão foi de 600mJ, com aumento para 900mJ na segunda e para 1200mJ na terceira e quarta sessões. Cerca de 2.500 passadas do *laser* foram realizadas por sessão.

As avaliações realizadas foram: análise clínica de fotogra-

fias antes e após 15 dias da última sessão por um dermatologista cegado, comparação objetiva através do aparelho Focco® (Focco Fotografias, Fabinject, Taubaté, São Paulo, Brasil) para os parâmetros rugas, poros, lesões de acne, índice UV (fotografias iluminadas por luz ultravioleta acoplada ao equipamento para análise de hiperpigmentações, mesmo que imperceptíveis à luz visível), sensibilidade, manchas e vasos e avaliação subjetiva através de um questionário de satisfação. O aparelho permite a comparação evolutiva das fotografias do paciente no tempo avaliado, incluindo gráficos e analisando todos os parâmetros acima descritos separadamente.

RESULTADOS

Segundo a avaliação objetiva realizada com o equipamento Focco®, o procedimento de *laser toning*, associado à formulação placebo, promoveu melhora da acne, poros, rugas e melhora na sensibilidade como demonstrado no gráfico 1. Os parâmetros manchas e índice UV apresentaram piora (16,78% e 68,8% respectivamente). Esse resultado se manteve ainda 120 dias após a última sessão do *laser*. As fotografias das pacientes submetidas ao tratamento com placebo é visualizada na figura 1.

Quando comparamos a realização do *laser toning* + placebo com a de *laser toning* + *drug delivery*, houve superioridade da técnica combinada nos parâmetros acne, manchas, poros, textura e índice UV de acordo com o gráfico 2. Comparando-se a técnica de *laser toning* de forma isolada com a associada ao *drug delivery*, ambas apresentaram resultados semelhantes na melhora de rugas e sensibilidade. As fotografias das pacientes submetidas ao tratamento com *drug delivery* é visualizada na figura 2.

A avaliação clínica observou melhora de todos os aspectos em todos os pacientes. Entretanto, a diferença entre o grupo teste e placebo foi observada apenas para a análise de poros (+11%).

Todos os pacientes relataram melhora com o procedimento, em todos os aspectos analisados. Não houve queixas quanto à dor do procedimento, que foi classificado como indolor pela maioria dos pacientes (75%). Entretanto, 75% deles, de ambos os grupos apresentaram erupção acneiforme, provavelmente relacionada ao veículo.

DISCUSSÃO

Vários métodos químicos e físicos têm sido estudados para aumentar a permeabilidade cutânea, como *lasers* e microagulhamento.⁵ *Lasers* promovem a permeação de drogas mediante três mecanismos: ablação direta; quebra óptica por ondas fotomecânicas que permeabilizam transitoriamente o estrato córneo sem o retirar; e efeito fototérmico.^{7,8} As ondas fotomecânicas promovem expansão dos espaços lacunares nos lipídeos do estrato córneo, criando poros para permeação de moléculas, e também causam modificações nas membranas celulares, facilitando assim a via transcelular.^{7,9}

Além disso, existe a possibilidade de modularmos o grau de permeação de acordo com a fluência e número de pulsos



FIGURA 1: Fotografias de antes (foto à esquerda) e depois (foto à direita) das duas pacientes do grupo placebo, antes e 15 dias após a última sessão do laser



FIGURA 2: Fotografias de antes (foto à esquerda) e depois (foto à direita) das duas pacientes do grupo drug delivery, antes e 15 dias após a última sessão do laser



GRÁFICO 1: Média da melhora de cada variável com laser toning + placebo comparando tempo zero com 15 dias após o término do tratamento

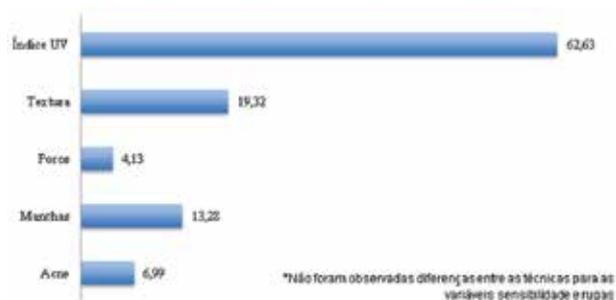


GRÁFICO 2: Número de vezes em que a combinação laser toning + drug delivery foi superior à técnica de laser toning isolada para cada variável

aplicados.⁷ Em geral, a fluência necessária para promover a entrega transepidermica é inferior à utilizada para outros objetivos terapêuticos, pois, uma vez rompido o estrato córneo, que é o principal limitante em *drug delivery*, não há benefício adicional.² Outra vantagem associada ao uso de *lasers* para *drug delivery* está no fato de se tratar de método físico, o que diminui o risco de reações cutâneas irritativas e de interferência com a droga permeada, que podem ocorrer quando métodos químicos para *drug delivery* são utilizados.⁹

Os primeiros *lasers* estudados para a promoção de *drug delivery* foram os ablativos fracionados e não fracionados. Posteriormente, o potencial de uso dos *lasers* não ablativos foi analisado.¹⁰ O benefício do uso de *lasers* não ablativos está no menor tempo de recuperação necessário e no menor risco de efeitos adversos, por preservar a integridade epidérmica, além de seu potencial para atingir muitos dos resultados obtidos com os *lasers* ablativos.^{11,12} Em 2014, Lim e colaboradores relataram o uso do *laser* fracionado não ablativo Erbium:glass 1550nm para *drug delivery* de ácido aminolevulínico (ALA). Os resultados, analisados pela fluorescência da porfirina, demonstraram maior penetração do ALA nas áreas tratadas com o *laser* e confirmaram o efeito promotor de *drug delivery* do *laser* Erbium:glass 1550nm.¹¹

O *laser* não ablativo Nd:YAG 1064nm *Q-switched* emite ondas ultracurtas, com duração de nanossegundos, e com altos picos de energia que desorganizam completamente a queratina e os corneócitos, formando microporos no estrato córneo com mínima elevação da temperatura.^{7,8} Essas alterações permitem aumento na permeação cutânea, de até 12 vezes em relação à pele intacta, que pode perdurar por até uma semana após a realização do *laser*.^{2,8} Soma-se a isso a promoção do remodelamento dérmico sem ablação pela técnica de *laser toning*, realizada com *lasers* do tipo *Q-switched*. A neocolagênese decorre da injúria térmica ocasionada pelo *laser* na derme, e ocorre em menor grau do que a produzida por *lasers* ablativos.^{12,13}

A técnica de *laser toning* compreende o uso dos *lasers* *Q-switched* em múltiplas passadas com baixa fluência, e é utilizada há muitos anos nos países asiáticos para rejuvenescimento facial e para tratamento do melasma.¹⁴

Em 1997, Goldberg realizou estudo-piloto pioneiro descrevendo o uso do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm para tratamento de ríides faciais *versus* tratamento com *laser* de CO₂ 10600nm.¹⁵ Em 1999, Goldberg e Metzler prosseguiram no estudo do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm e observaram melhora na textura, na elasticidade cutânea e nas ríides faciais após três tratamentos mensais.¹⁶ Em estudo de 2001 do mesmo autor, foram avaliadas as mudanças histológicas em seis pacientes tratados com uma sessão de *laser* *Q-switched* Nd:YAG: houve melhora na elastose solar, na organização das fibras colágenas e aumento na espessura da derme papilar observados por análise histológica três meses após o tratamento.¹³ Também em 2001, Trelles descreveu o uso do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1320nm em quatro sessões para rejuvenescimento facial com aumento da espessura epidérmica e aumento na densidade de fibras colágenas em todos os pacientes.¹⁷ Outro estudo, realizado por Berlin et al. em 2008, avaliou dez pacientes submetidos a seis sessões de

intervalos quinzenais de *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm, e a análise histológica confirmou os achados de Goldberg.³ Todos esses estudos confirmam a efetividade da técnica de *laser toning* para remodelamento dérmico e melhora da firmeza cutânea no tratamento da face.

O uso do *laser* *Q-switched* Nd:YAG 1064nm para tratamento de ríides periorbitais em oito pacientes foi descrito por Karabudak et al. em seis sessões quinzenais; 50% deles obtiveram melhora clínica, e todos os pacientes tratados apresentaram aumento na densidade média das fibras colágenas ($p < 0,05$), demonstrando efetividade e segurança dos *lasers* *Q-switched* também para tratamento da área periorbitária.⁵

A associação da técnica de *laser toning* e *drug delivery* foi descrita no tratamento de melasma em estudo *split-face*; o *laser* utilizado foi o *Q-switched* Nd:YAG 1064nm, aplicado em toda a face, associado à aplicação de vitamina C ultrassônica em apenas uma hemiface, em quatro sessões mensais. A avaliação três meses após a última sessão demonstrou superioridade na hemiface tratada com a associação *laser toning* e *drug delivery*.⁴ Outros medicamentos descritos na literatura que tiveram sua permeação aumentada através de *lasers* *Q-switched* são o ALA e o 5-fluorouracil.^{18,19}

Os resultados do presente estudo demonstram que a técnica de *laser toning* pode ser potencializada quando associada ao *drug delivery* com ativos selecionados. Cada um dos componentes da formulação desempenhou função específica. Como o Hyaxel[®], um ácido hialurônico de baixo peso molecular vetorizado pelo silício orgânico, e o Hidroxiprolisilane C[®], que é fonte de hidroxiprolina, possuem efeito na neocolagênese, podemos sugerir que a melhora na textura cutânea possa estar relacionada com a presença desses dois componentes, bem como o DMAE Pido-lado[®], que age como tensor superficial. Já a Nano Vitamina C[®], uma vitamina C nanoencapsulada, que atua como agente antioxidante, clareador, redutor da produção sebácea e estimulador da neocolagênese, possibilitou a melhora observada nos parâmetros do Focco[®] para acne, textura, manchas e índice UV. Por fim, o Matrixyl 3000[®], um redensificador da matriz extracelular, estimula a síntese de macromoléculas que promovem aumento da elasticidade cutânea, capaz de ter resultado na melhora dos parâmetros textura e redução de poros.²⁰

CONCLUSÃO

O presente estudo-piloto apresentou resultados promissores associando o *laser* *Q-switched* na técnica de *laser toning* com fórmula específica para *drug delivery*.

A técnica do *drug delivery* merece destaque por otimizar os resultados do *laser toning*, trazendo para discussão o benefício da associação dos procedimentos que garantem resultados mais promissores devido ao aumento da permeabilidade do estrato córneo. Por se tratar de tecnologia inovadora, com tempo de recuperação curto, que não impossibilita o paciente de realizar suas atividades e que pode ser realizada em fototipos mais elevados com mínimo risco de efeitos adversos se comparado a outros *lasers*, o método avaliado merece estudos *a posteriori* para confirmar os achados aqui relatados.

Os estudos explorando o uso de *laser Q-switched* para *drug delivery* são menos numerosos do que aqueles relacionados com o uso de *lasers* ablativos, sejam eles fracionados ou não, e, por

isso, novos estudos são necessários para elucidar as dúvidas que persistem sobre o assunto. ●

REFERÊNCIAS

1. Bouwstra JA, Honeywell-Nguyen PL, Gooris GS, Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Prog Lipid Res.* 2003;42(1):1–36.
2. Sklar LR, Burnett CT, Waibel JS, Moy RL, Ozog DM. Laser assisted drug delivery: a review of an evolving technology. *Lasers Surg Med.* 2014;46(4):249–62.
3. Berlin AL, Dudelzak J, Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. Evaluation of clinical, microscopic, and ultrastructural changes after treatment with a novel Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(2):76–9.
4. Lee M-C, Chang C-S, Huang Y-L, Chang S-L, Chang C-H, Lin Y-F, et al. Treatment of melasma with mixed parameters of 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser toning and an enhanced effect of ultrasonic application of vitamin C: a split-face study. *Lasers Med Sci.* 2015;30(1):159–63.
5. Karabudak O, Dogan B, Baloglu H. Histologic evidence of new collagen formation using a Q-switched Nd:YAG laser in periorbital rhytids. *J Dermatol Treat.* 2008;19(5):300–4.
6. Lee M-C, Hu S, Chen M-C, Shih Y-C, Huang Y-L, Lee S-H. Skin rejuvenation with 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser in Asian patients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2009;35(6):929–32.
7. Lin C-H, Aljuffali IA, Fang J-Y. Lasers as an approach for promoting drug delivery via skin. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(4):599–614.
8. Liu C, Zhang J, Yue Y, Luo Q, Zhu D. 1064 nm-Nd:YAG lasers with different output modes enhancing transdermal delivery: physical and physiological mechanisms. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):61228.
9. Menon GK, Kollias N, Doukas AG. Ultrastructural evidence of stratum corneum permeabilization induced by photomechanical waves. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):104–9.
10. Ali FR, Al-Niaimi F. Laser-assisted drug delivery in dermatology: from animal models to clinical practice. *Lasers Med Sci.* 2016;31(2):373–81.
11. Lim HK, Jeong KH, Kim NI, Shin MK. Nonablative fractional laser as a tool to facilitate skin penetration of 5-aminolaevulinic acid with minimal skin disruption: a preliminary study. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1336–40.
12. Alam M, Hsu T-S, Dover JS, Wrone DA, Arndt KA. Nonablative laser and light treatments: Histology and tissue effects? A Review. *Lasers Surg Med.* 2003;33(1):30–9.
13. Goldberg DJ, Silapunt S. Histologic evaluation of a Q-switched Nd:YAG laser in the nonablative treatment of wrinkles. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2001;27(8):744–6.
14. Kim BW, Lee MH, Chang SE, Yun WJ, Won CH, Lee MW, et al. Clinical efficacy of the dual-pulsed Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser: Comparison with conservative mode. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2013;15(6):340–1.
15. Goldberg DJ, Whitworth J. Laser skin resurfacing with the Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 1997;23(10):903–6; discussion 906–7.
16. Goldberg D, Metzler C. Skin resurfacing utilizing a low-fluence Nd:YAG laser. *J Cutan Laser Ther.* 1999;1(1):23–7.
17. Trelles MA, Allones I, Luna R. Facial rejuvenation with a nonablative 1320 nm Nd:YAG laser: a preliminary clinical and histologic evaluation. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2001;27(2):111–6.
18. Gómez C, Costela Á, García-Moreno I, Llanes F, Teijón JM, Blanco MD. Skin laser treatments enhancing transdermal delivery of ALA. *J Pharm Sci.* 2011;100(1):223–31.
19. Gómez C, Costela A, García-Moreno I, Llanes F, Teijón JM, Blanco D. Laser treatments on skin enhancing and controlling transdermal delivery of 5-fluorouracil. *Lasers Surg Med.* 2008;40(1):6–12.
20. De Souza VM, Antunes JD. Ativos Dermatológicos: Dermocosméticos e Nutracêuticos. *Pharmabooks*; 2013.

Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização - Parte 1

Hyaluronic acid in the rejuvenation of the upper third of the face: review and update - Part 1

Autores:

Ada Regina Trindade de Almeida¹
Gabriel Ângelo de Araújo Sampaio²

¹ Médica assistente da Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

² Clínica privada, São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Ada Regina Trindade de Almeida
Rua Turiassu/ 390, cjs. 113/114 – Perdizes
05005-000 – São Paulo – SP
E-mail: artrindal@uol.com.br

Data de recebimento: 23/02/2015
Data de aprovação: 20/03/2016

Trabalho realizado na Clínica Dermatológica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesse: Nenhum

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20168203>

RESUMO

Nos últimos anos houve grande avanço nas técnicas não invasivas de rejuvenescimento facial. O maior entendimento das alterações anatômicas envolvidas no processo do envelhecimento foi acompanhado por rápida evolução na forma de abordar essas alterações e pela expansão de substâncias e tecnologias usadas nessa abordagem.

Com relação ao arsenal de substâncias usadas para rejuvenescimento, o terço superior da face, era antes território quase exclusivo dos neuromoduladores. Atualmente, os preenchedores vêm ocupando lugar de destaque, especialmente aqueles à base de ácido hialurônico (AH), porque são seguros e produzem resultados imediatos e duradouros, porém reversíveis.

O objetivo deste primeiro artigo é oferecer breve revisão da literatura e atualização sobre o uso de preenchedores de AH no rejuvenescimento do terço superior da face, enfocando as regiões da frente e da glabella.

Palavras-chave: preenchedores dérmicos; frente; ácido hialurônico

ABSTRACT

In recent years there has been a breakthrough in non-invasive techniques of facial rejuvenation. The greater understanding of the anatomical changes involved in the aging process was accompanied by rapid evolution in how to address these changes and the expansion of substances and technologies used in this approach. Of the arsenal of substances used for rejuvenation, the upper third of the face was before an almost exclusive territory of neuromodulators. Currently, fillers have stood out, especially those based on hyaluronic acid (HA), because they are safe and produce immediate and lasting – but reversible – results. The objective of this first article is to provide a brief literature review and update on the use of HA fillers in the rejuvenation of the upper third of the face, focusing on the forehead and glabella areas.

Keywords: dermal fillers; forehead; hyaluronic acid

INTRODUÇÃO

O terço superior da face compreende a área localizada entre a linha de implantação dos cabelos ou, em pacientes calvos, a extensão do músculo frontal (limite superior), as sobrancelhas e o dorso nasal (limite inferior) e as têmporas (limites laterais).¹⁻³

ANATOMIA

Estudos recentes em cadáveres frescos não formolizados, sugerem que a gordura subcutânea da face é dividida em compartimentos separados por septos fibrosos, onde se localizam os vasos que irrigam a pele. Na região frontal, esses compartimentos de gordura são três: um central e dois laterais.¹⁻⁵ (Figura 1)

A pele nessa região é espessa e inelástica e a região frontal é composta por cinco camadas: pele, tecido celular subcutâneo, gálea aponeurótica (aponeurose epicraniana, que envolve o músculo frontal), tecido areolar frouxo e periósteo,^{2,6} também identificadas pelo mnemônico *Scalp* (*skin, connective tissue, aponeurosis, loose areolar connective tissue, pericranium*). As estruturas vasculares e nervos localizam-se principalmente nos septos fibrosos que conectam o tecido celular subcutâneo com a gálea aponeurótica (extensão do SMAS – sistema músculo aponeurótico superficial). O tecido areolar frouxo também é denominado “plano de deslizamento” ou “*glide plane*”, pois não oferece resistência aos preenchedores e é seguro por não conter vasos e nervos. (Figura 2)

Os principais feixes neurovasculares nessa região são o supratroclear e o supraorbital. O primeiro dista de 17 a 22mm da linha central facial,⁷ e o segundo emerge do forame supraorbitário localizado na linha médio-pupilar. (Figura 3)

ENVELHECIMENTO DA FRONTE E GLABELA

As alterações físicas do envelhecimento são complexas e ocorrem não apenas na pele, com atrofia, perda da elasticidade e aparecimento de manchas e rugas, mas também nas partes moles e nos ossos, em que reabsorção e/ou deslocamento ajudam a completar as características típicas do avanço da idade.

No envelhecimento da frente e glabella podemos observar dois processos principais. Primeiro, o surgimento de linhas e rugas finas secundárias ao adelgaçamento cutâneo e aos movimentos musculares repetidos (músculo frontal e complexo glabellar). Depois, redução de volume por reabsorção óssea e perda ou afinamento dos compartimentos de gordura,⁸ alterando a convexidade jovial da frente, que começa a aparentar concavidades no terço médio e nas laterais. Essas alterações aprofundam as rugas frontais e contribuem para o mau



FIGURA 1: Compartimentos de gordura na frente

posicionamento das sobrancelhas e pálpebras que, deixando de ter altura e projeção adequadas, conferem aspecto cansado ou envelhecido aos indivíduos.^{3,9} *Experts* em cosmiatria sabem que o uso isolado da toxina botulínica nesses casos pode acentuar a ptose das sobrancelhas, por enfraquecimento do músculo frontal. A reposição de volume se torna então necessária no rejuvenescimento do terço superior da face, recuperando a projeção natural e reposicionando as sobrancelhas.⁹

FUNDAMENTOS DO USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

Na reposição de volume do terço superior da face, o ácido hialurônico (AH) se destaca como produto preferencial por ser moldável, seguro, produzir resultados imediatos e duradouros, porém não permanentes e ser reversível com o uso da hialuronidase.

Além da reposição de volume em si, o AH tem sido usado como remodelador cutâneo, devido à observação da persistência

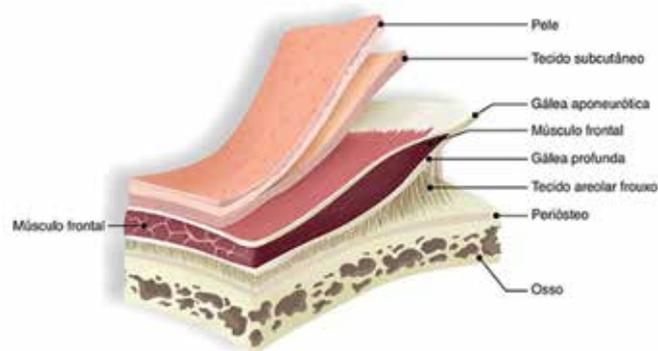


FIGURA 2: Camadas teciduais da frente - pele, subcutâneo, gálea aponeurótica ou aponeurose epicraniana, que envolve o músculo frontal, tecido areolar frouxo e periósteo.. Reproduzido de Trindade de Almeida⁴

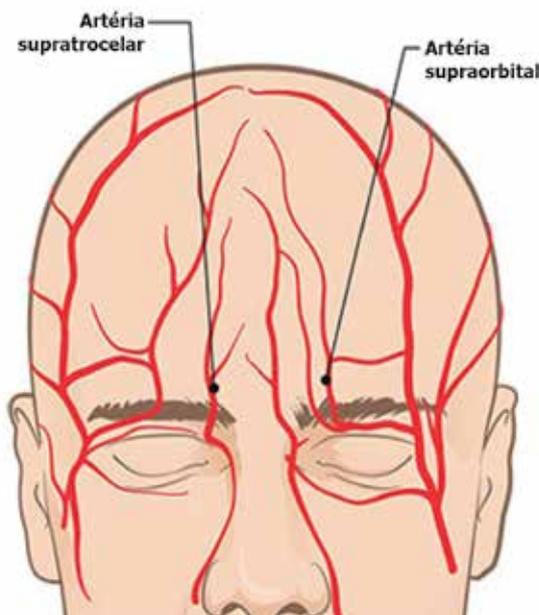


FIGURA 3: Áreas de risco para oclusão vascular na glabella Reproduzido de Trindade de Almeida⁴

do efeito de preenchimento por tempo muito maior do que a biodisponibilidade do preenchedor. Estudos têm demonstrado que o AH pode induzir aumento na produção de colágeno e de fibras elásticas, restaurando a matriz extracelular por estímulo direto e /ou por estiramento mecânico dos fibroblastos.^{10,11}

Existem diversas apresentações de preenchedores de AH com diferentes graus de coesividade e viscosidade. Isso garante grande versatilidade, permitindo o uso tanto em linhas superficiais como profundamente, para reposição de volume. Várias apresentações já dispõem de anestésicos incorporados aos produtos, facilitando o procedimento por torná-lo menos doloroso e, assim, mais confortável.³

Além disso, embora a prática não seja consenso, porque alguns autores temem alterar a composição do preenchedor, os produtos podem ser diluídos imediatamente antes do uso. Pode-se adicionar lidocaína (2%), lidocaína com epinefrina (1:100.000) ou soro fisiológico 0,9% ao AH em proporções de 20-50% (0,2-0,5ml de diluente para cada 1ml de AH), através de seringas Luer-Lock de 1ml, conectadas por transferidor de duas saídas. Essa adição traz alguns benefícios ao produto: variação da concentração do AH de acordo com a necessidade (linhas superficiais ou reposição de volume) e plano de aplicação (superficial ou profundo), facilidade de injeção por menor força de extrusão, maior moldabilidade e dispersão nos tecidos, evitando irregularidades. Acredita-se ainda que possa ocorrer redução de edema e da chance de equimoses pela ação do vasoconstrictor.^{2,9} Os autores deste artigo, quando necessário, utilizam diluições a 30%.

REJUVENESCIMENTO FRONTAL

Reposição de volume:

Para permitir maior conforto aos pacientes, os autores aplicam formulações tópicas de anestésico (Dermomax, Pliaglis, etc.) durante 30 minutos antes do procedimento. Imediatamente antes, é feita assepsia com clorexidine alcoólico a 4%.

Para reposição de volume existem várias técnicas descritas. Uma delas consiste na injeção de pequenos volumes (0,2ml) no espaço subgaleal (acima do periósteo), onde há menor resistência à distensão e ausência de vasos. Utilizando-se

agulha 27G, prossegue-se com aspiração prévia e depósito em bólus perpendiculares numa disposição consecutiva. O objetivo é que esses depósitos funcionem como “torres de sustentação” projetando anteriormente a frente.² Para isso, os autores preferem os produtos com maior coesividade e viscosidade média, que permitem maior elevação das estruturas, menor difusão e boa integração tissular (Quadro 1).

Para aplicações em camadas mais superficiais, a opção por cânula, 25G ou 27G, parece ser mais apropriada. A injeção pode ser anterógrada ou retrógrada, de pequenos volumes (de 0,2ml a 0,5ml) tanto no compartimento central (acima da glabella) como nas porções laterais (acima da sobrancelha), e os produtos podem ter viscosidade e coesividade menores (Figura 4).

Massagem após a injeção garante melhor distribuição do produto, eliminação de irregularidades e sombras, recuperação suave do contorno e da projeção da frente, atenuação de linhas horizontais e elevação das sobrancelhas. O volume total necessário varia entre um e 3ml, aplicados em uma ou mais sessões, e a durabilidade do procedimento varia no intervalo de 10 a 18 meses (Figura 5).¹²

Outra técnica, conhecida como *3D forehead reflation* foi descrita por Carruthers & Carruthers em 2015. Consiste na injeção anterógrada com cânula ou agulha de 2ml de AH diluído de 50% a 100% em solução salina (total 4ml). O volume total é dividido em bólus de 1,3ml e injetado em três “portais” na frente: um em cada canto externo das sobrancelhas (próximo à linha de fusão temporal) e um central, na glabella (entre os vasos supratrocleares). A maior maleabilidade do AH hiperdiluído facilita a massagem e a distribuição uniforme do produto de forma segura, sem a necessidade de múltiplas puncturas da agulha ou movimentos da cânula

PREENCHIMENTO SUPERFICIAL DE LINHAS FRONTAIS:

Nesta técnica, a injeção é feita com agulha 27G ou 30G, em ângulo de 45° em relação à pele, dentro da derme superficial, em pequenos volumes (inferiores a 0,02ml). Nesse plano, as chances de injeção intravascular diminuem. Como as principais artérias nessa região (supratroclear, supraorbital e temporal superficial) emitem pequenos ramos que penetram radialmente

QUADRO 1: Tabela: Opções de ácido hialurônico de acordo com a coesividade, viscosidade e indicação:

Volumização da glabella	Preenchimento superficial de linhas frontais e glabellares
Juvederm Voluma	Juvederm Refine, Juvederm Ultra, Vollift ou Volbella
Restylane Perlane	Restylane
Fortelis Extra ou Modelis (Belotero Volume ou Intense)	Esthelis Basic ou Soft (Belotero Soft ou Balance)
Emervel Voluma ou Deep	Emervel Classic
Perfectha Deep ou Subskin	Perfectha Derm
Teosyal Ultra Deep ou Ultimate	Teosyal First Lines, Deep Lines ou Global Action



FIGURA 4: Aumento do volume do compartimento lateral da frente, com cânula



FIGURA 5: Reposição de volume na frente. Antes e após 1ml de AH



FIGURA 6: Técnica de preenchimento das linhas frontais - a injeção é feita com agulha 27G ou 30G, em ângulo de 45° em relação à pele, dentro da derme superficial, em pequenos volumes (inferiores a 0,02ml)

a derme profunda, o preenchimento superficial deve estar acima dessa camada. A melhor escolha é por produtos com AH menos reticulado e mais fluido (Quadro 1). A duração média é de seis a nove meses, especialmente quando associado à toxina botulínica) (Figura 6).

Qualquer que seja o método de preenchimento usado, efeitos colaterais podem ocorrer, como dor, edema e equimoses. Assimetrias serão corrigidas com massagem, nova aplicação de AH ou com injeções de hialuronidase após uma ou duas semanas, se necessário.^{13,14}

REJUVENESCIMENTO DA GLABELA

Reposição de volume:

A glabella, como outras regiões faciais, também perde volume. Isso provoca concavidade e acentuação de rugas locais,

em casos leves, e, em casos mais graves, ptose chegando até o “desabamento” da região medial das sobrancelhas.

Quando a reposição de volume é o objetivo, o preenchedor deve ser depositado profundamente na linha média, no plano subgaleal. Para isso, com a mão não dominante, deve-se pinçar a pele acima do músculo prócer, formando prega cutânea, e introduzir a agulha 27G até o plano supraperiosteal. Essa manobra evita a dispersão do preenchedor para as laterais do nariz. Aspirar antes de injetar. A injeção é anterógrada, lenta, com direção superior e depois discretamente lateral (*radial fanning*). Quando corretamente empregada, a técnica é segura e atraumática, uma vez que as arcadas supratrocleares distam 17-22mm da linha média de cada lado e os vasos angulares são laterais e inferiores a esse ponto. Nesse plano, o preenchedor é facilmente espalhado por pressão digital em direção cefálica, evitando a formação de nódulos e a necessidade de novas puncturas para atenuar linhas frontais mediais (Figuras 7 e 8).

Outra técnica utiliza cânulas 25G ou 27G posicionadas através do compartimento frontal medial, no sentido craniocaudal ou através do compartimento frontal lateral até a porção medial da sobrancelha, contornando a borda orbital. Nesse passo, os autores preferem os produtos com maior coesividade e viscosidade média, que permitem maior elevação das estruturas, menor difusão e boa integração tissular (Quadro 1). O volume total empregado varia entre 0,4ml e 0,6ml de AH, e a durabilidade, de dez a 18 meses.

PREENCHIMENTO SUPERFICIAL DE LINHAS GLABELARES:

Nesse procedimento a injeção é feita com agulhas 27G a 45° em relação à pele dentro da derme superficial. A aplicação é retrógrada linear ou provocando o branqueamento da pele, conhecida como *blanching technique*, com volume total aproximado de 0,1ml.¹⁵ A escolha é por produtos com AH menos reticulado e mais fluido, e a duração média é de seis a nove meses (quando associado à toxina botulínica). Assimetrias podem ser corrigidas com massagem, injeções adicionais de AH ou hialuronidase, uma ou duas semanas depois (Quadro 1).

COMPLICAÇÕES

Foram descritas complicações inerentes às técnicas de preenchimento, como sangramentos pontuais, equimoses, excesso de produto, acúmulos superficiais, formação de nódulos e, mais raramente, injeções intravasculares. O conhecimento da anatomia local, o uso de técnicas cuidadosas, adequadas ao tipo de material usado, com injeção lenta e livre de resistência, no plano apropriado, podem evitar essas complicações.

O terço superior da face é considerado área de risco, especialmente a glabella, pela possibilidade de comprometimento vascular importante, levando a efeitos colaterais graves, como necrose tecidual e até cegueira. Os feixes vasculares supratrocLEAR e supraorbitário (ramos da artéria carótida interna) irrigam a glabella, a parede nasal e a porção centro-inferior da frente. A necrose tecidual nesses territórios pode ocorrer por injeção intravascular, compressão por grandes volumes de AH e/ou injúria vascular, diminuindo o suprimento sanguíneo local.



FIGURA 7: Técnica de preenchimento da glabella



FIGURA 8: Antes e imediatamente após preenchimento da glabella com 0,2ml de AH

Congestão venosa pode ocorrer se quantidades excessivas forem depositadas em pequenos espaços, provocando dor persistente e desproporcional, além de área de descoloração violácea, podendo ser subestimada como desconforto inerente ao procedimento. A embolização arterial distal causa efeito imediato: branqueamento súbito da pele com dor variável (mínima a severa), podendo seguir-se de escurecimento cutâneo retiforme, formação de ulceração e escara.

Nesses casos, deve-se suspender de imediato o procedimento, massagear o local e estimular a vasodilatação local mediante aplicação de compressas mornas ou pasta de nitroglicerina. Há relatos do uso de heparina na fase aguda, com objetivo de impedir processos trombóticos ou embolização, bem como uso de vasodilatadores (por exemplo, pentoxifilina, sildenafil, acetaminofeno), antiagregantes plaquetários, corticoterapia sistêmica, antibioticoterapia (tópica e sistêmica). A injeção abundante de hialuronidase na área afetada e nas regiões vizinhas para reverter o processo é consenso na literatura.^{16,17}

Casos de cegueira e amaurose foram descritos principalmente na glabella, provavelmente devidos à difusão retrógrada do material injetado para a artéria oftálmica e seus ramos de irrigação da retina: artéria retiniana central e artéria ciliar posterior curta, ambos com relatos documentados na literatura.^{18,19} Há, no entanto, outras hipóteses para o trajeto de embolização levando à cegueira a partir de preenchimentos na frente (medial e lateral): variação da artéria oftálmica como

ramo da artéria meníngea média (ramo da carótida externa) e anastomose de ramos da artéria temporal superficial com artéria supratrocLEAR ou supraorbitária. Há relatos de isquemia cerebral devido à difusão do material injetado para o território da carótida interna (artéria cerebral média).

Virtualmente, oclusões vasculares podem ocorrer em qualquer localização anatômica da face.¹⁷ Para evitar ou minimizar complicações, as principais recomendações são: conhecimento aprofundado da anatomia local, treinamento adequado de técnicas e materiais de preenchimento, atenção a variações de cor do local tratado bem como a queixas de dor dos pacientes, e disponibilidade de produtos e medicamentos para uso imediato, como hialuronidase e vasodilatadores.

CONCLUSÃO

A reposição de volume permite recuperar a convexidade e a projeção naturais do terço superior da face, eliminando depressões inatas ou adquiridas com o envelhecimento e reposicionando as sobrancelhas. Os procedimentos são rápidos, ambulatoriais, sem necessidades de testes ou afastamentos de atividades diárias. Os resultados são eficazes, naturais e duradouros, porém não são isentos de riscos, e efeitos colaterais importantes podem ocorrer. Treinamento adequado deve ser recomendado antes de qualquer procedimento. ●

REFERÊNCIAS

1. Sykes JM. Applied anatomy of the temporal region and forehead for injectable fillers. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(10):24 – 27.
2. Sykes JM, Cotofana S, Trevidic P, Solish N, Carruthers J, Carruthers A, et al. Upper face: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5S):204S-218S.
3. Trindade de Almeida AR, Sampaio GAA. Preenchimentos e técnicas para o terço superior da face. In: Kadunc B, Palermo E, Addor F, editores et al. *Tratado de Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria e Laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia*; Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 355 – 60.
4. Trindade de Almeida AR, Sampaio GAA. Região frontal e Glabella. In: Sandoval MHL, Ayres E editores. *Preenchedores: guia prático de técnicas e produtos*. 1. Ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2013. p. 176-82.
5. Ramanadham SR, Rohrich RJ. Newer Understanding of Specific Anatomic Targets in the Aging Face as Applied to Injectables: Superficial and Deep Facial Fat Compartments--An Evolving Target for Site-Specific Facial Augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5):49S-55S.
6. Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: Anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 119(7):2219-31.
7. Tamura BM. Anatomia da face aplicada aos preenchedores e à toxina botulínica – Parte I. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(3):195-204.
8. Carruthers J, Carruthers A. Volumizing the glabella and forehead. *Dermatol Surg*. 2010;36(3):1905-9.
9. Sadick NS, Dorizas AS, Krueger N, Nassar AH. The Facial Adipose System: Its Role in Facial Aging and Approaches to Volume Restoration. *Dermatol Surg*. 2015;41(1):S333-9.
10. Carruthers J, Carruthers A. Three-dimensional forehead reflation. *Dermatol Surg*. 2015;41(Suppl 1):S321-S324.
11. Landau M, Fagien S. Science of Hyaluronic Acid Beyond Filling: Fibroblasts and Their Response to the Extracellular Matrix. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5):188S-195S.
12. França Wanick FB, Almeida Issa MC, Luiz RR, Soares Filho PJ, Olej B. Skin Remodeling Using Hyaluronic Acid Filler Injections in Photo-Aged Faces. *Dermatol Surg*. 2016;42(3):352-9.
13. Goodman GJ, Swift A, Remington BK. Current Concepts in the Use of Voluma, Volift, and Volbella. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5):139S-148S.
14. Balassiano L, Bravo B. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(4):33843.
15. Trindade de Almeida AR, Saliba AF. Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber? *Surg Cosmet Dermatol* 2015;7(3):197-204.
16. Sundaram H, Fagien S. Cohesive polydensified Matrix HA for fine lines. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 Suppl):149S-163S.
17. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2006;32(2):276-81.
18. Beleznyay K, Carruthers J, Humphrey S, Jones D. Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Review of the World Literature. *Dermatol Surg*. 2015;41(10):1097-1117.
19. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatol Surg*. 2009;35(2):1629-34.

Uso do acelerador de cianoacrilato na fixação de lâmina plástica flexível para o tratamento da hipercurvatura transversa da unha

Use of cyanoacrylate accelerator in the fixation of flexible plastic blade for the treatment of transverse hypercurvature of the nail

Autores:

Nilton Di Chiacchio¹
Nilton Gioia Di Chiacchio²
Glaysson Tassara Tavares³
Marcella Nascimento e Silva⁴
André Luiz Almeida Silva⁵

¹ Mestre e doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); médico chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

² Médico assistente do Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

³ Médico dermatologista – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Médica residente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵ Médico urologista. Médico regulador do Governo de Estado de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Correspondência:

Nilton Gioia Di Chiacchio
Rua Castro Alves, 60, Bairro Liberdade
01532-000 - São Paulo - SP
E-mail: niltongioia@terra.com.br

Recebido: 08/12/2015
Aprovado: 02/06/2016

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

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682747>

RESUMO

A hipercurvatura transversa é deformidade da placa ungueal, inestética e dolorosa, provocando desconforto ao paciente. O tratamento pode ser conservador ou cirúrgico. Dos conservadores a colocação da lâmina plástica de memória sobre a placa ungueal, utilizando cola de cianoacrilato, promove rápida melhora da dor e seu alargamento entre três e seis meses. O uso de acelerador de cianoacrilato facilita o procedimento tornando-o mais rápido.

Palavras-chave: unhas malformadas; unhas encravadas; doenças da unha; procedimentos cirúrgicos ambulatorios

ABSTRACT

Transverse hypercurvature is a deformity of the nail plate, unaesthetic and painful, causing discomfort to the patient. Treatment can be conservative or surgical. Related to the conservative treatments, placing the flexible plastic blade on the nail plate using cyanoacrylate glue, promotes rapid improvement of pain and its widening from three to six months. The use of cyanoacrylate accelerator facilitates the procedure, making it faster.

Keywords: nails, malformed; nails, ingrown; nail diseases; ambulatory surgical procedures

INTRODUÇÃO

A hipercurvatura transversa da unha é deformidade caracterizada pelo aumento da curvatura da placa ungueal.¹⁻³ Pode ser classificada em três tipos: unha em pinça, unha em telha e unha dobrada. Na unha em pinça, há um aumento da curvatura longitudinalmente, de proximal para distal. Na em telha, a curvatura é a mesma ao longo do eixo longitudinal, enquanto na dobrada ocorre uma angulação abrupta em uma ou ambas as margens laterais.^{1,2} A hipercurvatura pode ser hereditária ou adquirida. A forma hereditária é simétrica e ocorre em diversos membros da família. Além dos háluces, os demais dedos podem estar acometidos. Está relacionada ao mau alinhamento das falanges, de forma que os háluces se apresentam desviados lateralmente, e os demais dedos, medialmente.^{1,2} A forma adquirida tende a ser limitada aos háluces e geralmente não é simétrica, relacionando-se a diversas condições, como: deformidade em pés causada por calçados mal adaptados; degeneração da articulação interfalangiana distal (ocorrências mais comuns em mulheres

idosas); traumas, como exéreses ungueais de repetição; tumores do aparelho ungueal (exostose, cisto epidérmico, pseudocisto mixoide) e onicopatias inflamatórias, como a psoríase.¹⁻³

Alguns artigos relacionam a etiologia da hipercurvatura com o alargamento seletivo da base da falange por osteófitos justarticulares que estão intimamente ligados à matriz ungueal por ligamentos de fibras de colágeno.^{1,3}

Trata-se de condição acompanhada por dor e desconforto, interferindo na qualidade de vida.¹⁻³ O tratamento pode ser cirúrgico ou conservador. Como exemplo de técnicas conservadoras podem ser citadas: esparadrapagem das dobras laterais, onicoabrasão, utilização de tubos plásticos e órteses metálicas ou plásticas fixadas sobre a placa ungueal. As órteses plásticas (*clip system*) aliviam a dor em poucas semanas e alargam a unha, diminuindo a hipercurvatura em até seis meses, sendo mais indicadas para os casos de unha em pinça. Essa técnica, apesar de ser considerada de fácil execução, pode apresentar dificuldade no momento da fixação da lâmina plástica na placa ungueal, principalmente em casos em que a hipercurvatura é mais acentuada. Sugerimos o uso do acelerador de cianoacrilato por facilitar o procedimento, diminuindo o tempo de sua realização.

A TÉCNICA

Utilizamos o *clip system* (LUGA® - Espanha), que consiste numa lâmina plástica de poliuretano com memória, semirrígida, flexível, de formato elíptico e disponível nos tamanhos de 16 a 26mm.

Inicialmente a placa ungueal é lixada na sua superfície e desengordurada com acetona para aumentar a adesão da lâmina plástica.

A lâmina é então moldada no seu maior eixo de maneira que se adapte transversalmente na placa ungueal, na sua porção médio-distal, mantendo espaço de 1mm distante das dobras laterais. Uma de suas faces é também lixada levemente para aumentar a adesão na placa ungueal.

Uma fina camada de cola de cianoacrilato é colocada sobre a lâmina plástica com o auxílio de um palito de madeira (Figura 1). Na técnica, utiliza-se o acelerador de cianoacrilato da marca ZAP® (PACER TECHNOLOGY, Rancho Cucamonga, USA) (Figura 2) despejado em recipiente plástico (Figura 3). A lâmina

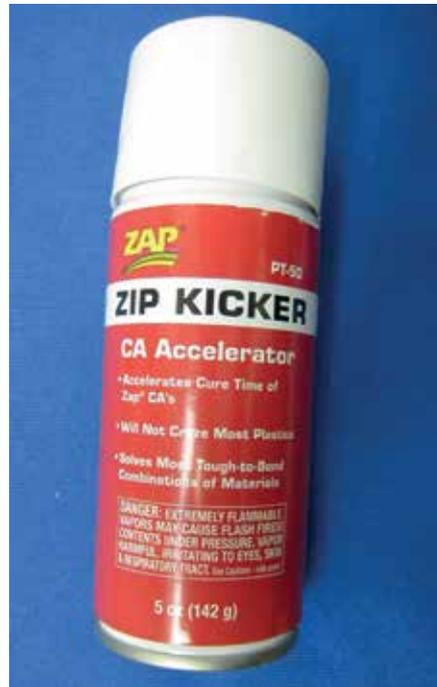


FIGURA 2: Acelerador de cianoacrilato da marca ZAP® utilizado na técnica



FIGURA 3: O acelerador de cianoacrilato é colocado em recipiente plástico



FIGURA 1: Aplicação de fina camada de cola de cianoacrilato sobre a lâmina plástica com auxílio de palito de madeira

plástica é aderida à placa ungueal com auxílio dos dedos do médico operador, exercendo leve pressão. Com a outra mão, o acelerador de cianoacrilato, embebido em um palito de madeira, é colocado nas laterais da órtese (Figura 4). Por capilaridade, o acelerador entra em contato com a cola e fixa imediatamente a órtese na placa ungueal (Figura 5).

A lâmina de plástico deve ser trocada a cada 30 ou 60 dias.¹

DISCUSSÃO

A hipercurvatura transversa é deformidade ungueal prevalente na população. O tratamento está indicado para situações em que há desconforto estético ou dor.¹⁻⁴ O tratamento conservador mais utilizado é o uso de lâminas de plástico, devido a sua segurança, eficácia e ao baixo custo.

A órtese exerce pressão leve e constante, aplainando a placa ungueal e diminuindo sua pressão contra as dobras laterais.



FIGURA 4: A lâmina plástica é fixada utilizando os dedos do médico operador, e, com auxílio de um palito de madeira, o acelerador é colocado nas laterais da órtese



FIGURA 5: Resultado final com lâmina plástica bem aderida sobretudo nas porções laterais, onde a hipercurvatura é mais intensa

A lâmina de plástico é resistente e pouco maleável, o que torna difícil sua fixação principalmente nas bordas laterais, onde a hipercurvatura é mais acentuada.

A utilização do acelerador de cianoacrilato facilita a colocação da órtese, pois aumenta a velocidade de colagem e a capacidade de preenchimento de folgas da cola de cianoacrilato.⁵

A cola de cianoacrilato tem em sua composição o etil cianoacrilato, metil metacrilato e hidroquinona, enquanto o acelerador é composto por dimetil-p-toluidina (DMT), propelente hidrocarboneto e nafta vmp. Apesar de esses produtos serem considerados sensibilizantes, a rápida polimerização e a adesão imediata à queratina da placa ungueal impedem a penetração na epiderme e o contato com as células apresentadoras de antígeno.⁶ Dessa maneira, a possibilidade de o paciente

desenvolver quadro de dermatite de contato alérgica (DCA) é pouco provável. O médico que realiza esse procedimento está sob maior risco de desenvolver DCA, necessitando equipamentos de proteção individual.

Há casos descritos de DCA pela DMT, também presente no acelerador de cimento ortopédico e no cimento acrílico odontológico, cuja sensibilização é maior em trabalhadores que utilizam colas industriais, cirurgiões e dentistas, pelo contato frequente com essa substância.⁷

CONCLUSÃO

O acelerador da cola de cianoacrilato é ferramenta útil e pouco onerosa, tornando a colocação da órtese mais rápida e eficaz. ●

REFERÊNCIAS

1. Di Chiacchio N, Kadunc BV, Almeida ART, Madeira CL. Treatment of transverse overcurvature of the nail with a plastic device: measurement of response. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1081-4.
2. Baran R, Haneke E, Richert B. Pincer nails: definition and surgical treatment. *Dermatol Surg.* 2001;27(3):261-6.
3. Plusjé, LG. Pincer nails: a new surgical treatment. *Dermatol Surg.* 2001; 27(1):41-3.
4. Tavares GT, Loureiro WR, Chiacchio D, Gioia N, Bet DL. Correção de hipercurvatura transversa da unha utilizando enxerto de derme autóloga. *Surg cosmet dermatol.* 2011;3(2):160-2.
5. Zhang S; Ruiz SR, Rafael; Azevedo M. Curing accelerator and method of making. U.S. Patent. 14/623,109.
6. Bhargava K; White JM; White IR. Eyelid allergic contact dermatitis caused by ethyl cyanoacrylate containing eyelash adhesive. *Contact dermat.* 2012;67(5):306-7.
7. Haddad FS; Cobb AG; Bentley G; Levell NJ; Dowd PM. Hypersensitivity in aseptic loosening of total hip replacements. The role of constituents of bone cement. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(4):546-9.

Autores:Leticia Arsie Contin ¹

¹ Assistente responsável pelo Ambulatório de Tricologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM) - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Leticia Arsie Contin
R. Castro Alves, 60
015320-000 - São Paulo - SP
E-mail: lecontin@hotmail.com

Data de recebimento: 06/03/2016

Data de aprovação: 13/05/2016

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

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

Alopecia androgenética masculina tratada com microagulhamento isolado e associado a minoxidil injetável pela técnica de microinfusão de medicamentos pela pele

Male androgenetic alopecia treated with microneedling alone or associated with injectable minoxidil by microinfusion of drugs into the skin

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682782>**RESUMO**

Alopecia androgenética é condição de importante impacto psicológico. Tratamentos clínicos apresentam respostas variáveis e exigem cuidados por longos períodos, fator que diminui as chances de aderência. Microagulhamento associado ou não à injeção de minoxidil é uma nova modalidade de tratamento. Relatam-se os casos de dois pacientes do sexo masculino, de 30 e 44 anos, com resposta parcial satisfatória a quatro sessões de microagulhamento com minoxidil e três sessões de microagulhamento isolado respectivamente, utilizando máquina de tatuagem e técnica de microinfusão de medicamentos pela pele (MMP®).

Palavras-chave: alopecia; minoxidil; agulhas

ABSTRACT

Androgenetic alopecia is a condition with an important psychological impact. Clinical treatments present variable responses and require care for long periods, a factor that decreases the chances of adhesion. Microneedling with or without minoxidil injection is a new treatment modality. This study reports cases of two male patients, aged 30 and 44 years, with satisfactory partial response to four sessions of microneedling with minoxidil and three sessions of microneedling alone, using a tattoo machine and microinfusion of drugs into the skin technique.

Keywords: alopecia; minoxidil; needles

INTRODUÇÃO

Alopecia androgenética é a causa mais comum de miniaturização folicular que leva a um padrão de rarefação capilar não cicatricial.¹ Acomete indivíduos geneticamente predispostos e pode cursar com um grande impacto na qualidade de vida.² Por isso há grande interesse na procura de opções terapêuticas viáveis para ajudar no tratamento desses pacientes.

A abordagem clínica clássica continua sendo preconizada, podendo ou não ser associada a tratamentos cirúrgicos como o transplante capilar. Entre as medicações utilizadas, as mais recomendadas são minoxidil tópico e finasterida oral.^{3,4}

Evidências recentes mostram uma possível superioridade do minoxidil injetável em relação ao minoxidil aplicado topicamente, sem ainda precisar se a otimização seria por injeção

da droga mais próxima ao folículo ou se o microtrauma causado pode ter um papel importante nesse processo.⁵

O microagulhamento recentemente foi incluído no arsenal terapêutico da alopecia androgenética por liberar fatores de crescimento derivados de plaquetas, fatores de crescimento epidérmicos, por ativar regeneração através de feridas, ativar células-tronco no bulbo e levar a superexpressão de genes relacionados ao crescimento de cabelos, como da via Wnt3a, Wnt10-b e fator de crescimento endotelial vascular em ratos.⁶

O microagulhamento tradicionalmente é realizado com a aplicação de cilindros com agulhas que produzem puncturas de 1,5mm de profundidade no couro cabeludo (*rollers*).^{7,8}

Descrita recentemente, a técnica de MMP® (microinfusão de medicamentos pela pele) promove a infusão de medicamentos (*drug delivery*) associada ao procedimento de microagulhamento, utilizando aparelho para tatuagens e agulhas apropriadas, que atendem a princípios adequados de esterilização do equipamento e descarte de material pérfuro-cortante.⁹ Mesmo quando a função de infundir medicamentos não é utilizada por opção do médico, os próprios orifícios produzidos pela máquina já possuem efeito semelhante ao do uso de *rollers*.

Para os procedimentos descritos abaixo foi utilizado o aparelho para tatuagens da marca Cheyenne® (Alemanha Anvisa: 8028110016), composto por um dispositivo pelo qual a velocidade do movimento de vai e vem pode ser programada, assim como por botões de funcionamento básico liga e desliga. O corpo da máquina é ligado a uma fonte de energia e a uma biqueira, na qual o cartucho de agulhas (Anvisa registro: 8028110015) é acoplado. Nos casos utilizamos 17 microagulhas enfileiradas, e o cartucho em que estão inseridas possibilita a aspiração de medicação que posteriormente será liberada durante o procedimento (Figura 1).

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

JPA, 30 anos, sexo masculino, teve diagnóstico clínico e dermatoscópico de alopecia androgenética, sem tratamento há mais de um ano. Utilizou finasterida 1mg/dia durante quatro anos, parou há três anos por diminuição de libido e pouca

resposta terapêutica. Previamente fez também uso de minoxidil tópico durante seis meses, parou por esquecer medicação frequentemente e por aspecto cosmético ruim da medicação. Não deseja fazer transplante capilar no momento. Foi submetido a quatro sessões mensais de microagulhamento e infusão de minoxidil pela seguinte técnica:

- Anestesia tópica com lidocaína 4% creme (Dermomax® Laboratorio Ache, Sao Paulo, Brasil) 30 minutos antes do procedimento. Após esse período o creme foi retirado com soro fisiológico e em seguida realizada antisepsia de toda área a ser tratada com clorexidine alcoólico. Após completa secagem da área, foi colocado campo fenestrado delimitando o local a ser tratado.

- Retirada da biqueira do envelope de esterilização com luva estéril, e acoplamento da sua extremidade distal ao equipamento Cheyenne® e da extremidade proximal ao cartucho com agulhas em fileiras de modelo 17-bp-Magnum (Figura 1). Um pequeno recipiente estéril foi aberto para colocação da medicação (Minoxidil 0,5%, solução injetável, farmácia de manipulação Healthtech, Anvisa 9003878, liberação e regulamentação para produção de medicações injetáveis, Rua Teresina 208/210, Vila Bertioga, São Paulo – SP)

- Regulada a velocidade da máquina em 90, a medicação é aspirada do recipiente estéril para dentro do cartucho das agulhas, assim que entra em contato com as mesmas pelo próprio movimento produzido pela agulha em atividade. Foi iniciado processo de microagulhamento e *drug delivery* realizando perfuração perpendicular à epiderme, com profundidade regulada manualmente em 1,5mm aproximadamente. Novas aspirações de medicação são necessárias à medida que ocorra o término da medicação contida no cartucho. O procedimento é finalizado quando um orvalho sangrante é produzido em toda área tratada (Figura 2). A higienização após o procedimento foi realizada com gaze umedecida em soro fisiológico. Os cuidados após a sessão incluem lavagem delicada com xampu neutro seis horas após procedimento e uso de analgésicos simples se houver dor local. As fotografias pós-procedimento foram realizadas um mês após a quarta sessão (Figuras 3 e 4).

Caso 2

UQT, 44 anos, sexo masculino, diagnóstico clínico e dermatoscópico de alopecia androgenética. Uso regular de minoxidil há dois anos, apresenta quadro estável, sem melhora no último ano. Não tolerou o uso de finasterida por diminuição de libido. Foi submetido a três sessões de microagulhamento com o mesmo equipamento e técnicas descritos acima, porém sem infusão de medicações. O procedimento foi concluído quando surgiu aspecto de orvalho sangrante (Figura 2). As fotografias pós-procedimento foram realizadas um mês após a terceira sessão (Figuras 5 e 6).

DISCUSSÃO

A necessidade de novas técnicas de tratamento para alopecia androgenética é crescente, pelo grande número de pacientes acometidos e pelo grande impacto na qualidade de vida dessas pessoas.



FIGURA 1: Máquina Cheyenne e agulha 17-bp - Magnum



FIGURA 2: Pacientes 1 (à esquerda) e 2 (à direita); orvalho sangrante pós-procedimento



FIGURA 5: Paciente 2: Aspecto pré (à esquerda) e pós (à direita) três sessões de microagulhamento com máquina Cheyenne, sem infusão de medicações



FIGURA 3: Paciente 1: Aspecto pré (à esquerda) e pós (à direita) quatro sessões de microagulhamento com máquina Cheyenne e infusão de minoxidil



FIGURA 6: Paciente 2: Aspecto pré (à esquerda) e pós (à direita) três sessões de microagulhamento



FIGURA 4: Paciente 1: Aspecto da tricoscopia do vértex pré (à esquerda) e pós (à direita) quatro sessões de microagulhamento e injeção de minoxidil

O tratamento clínico possui respostas variáveis e muitas vezes pouco satisfatórias.⁴

A aderência a um tratamento a longo prazo pode ser muito difícil, como no caso dos pacientes aqui apresentados, por efeitos colaterais e utilização diária de medicação.

Opções de tratamentos complementares e com baixo risco são interessantes e necessárias.

A dor é um importante efeito indesejável da técnica de microagulhamento em geral e também na MMP®; nesses casos não foi significativa, porém pode ser limitante para vários

pacientes.¹⁰ Não houve efeitos colaterais importantes nos presentes casos ou em casos semelhantes de microagulhamento até então relatados.^{7,8}

Apesar de estudos em animais e alguns em seres humanos, outras evidências são necessárias para comprovar a superioridade da injeção do minoxidil associada ao microagulhamento em relação ao simples uso tópico da medicação, do próprio microagulhamento isoladamente e da eficácia da técnica de MMP®.

Outros fatores a elucidar incluem o número de sessões, o intervalo entre elas e o tratamento de manutenção necessários.

Apesar da falta de documentações mais objetivas de melhora, houve resposta parcial e satisfatória cosmeticamente em ambos os pacientes, que possuíam poucas opções de tratamento disponíveis e adequadas a seu estilo de vida. É importante ressaltar que a melhora foi notória nos dois casos, um deles submetido a infiltração de minoxidil e outro apenas ao processo de microagulhamento. Dois foi o número de sessões para que a melhora inicial fosse observada, sinalizando, portanto, opção eficaz e de baixa complexidade, com posologia confortável e que pode ser realizada em ambiente ambulatorial. ●

REFERÊNCIAS

1. Messenger A. Male Androgenetic alopecia, In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting D, Trueb R. Hair growth and disorders. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008. p. 159-70.
2. Torres F. Androgenetic, diffuse and senescent alopecia in men: practical evaluation and management. *Curr Probl Dermatol*. 2015;47:33-44.
3. Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Goldman SJ. Long-term efficacy of topical minoxidil in male pattern baldness. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16(3 pt 2): 711-8.
4. Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: A systematic review. *Arch Dermatol*. 2010;146(10):1141-50.
5. Azam MH, Morsi HM. Comparative Study Between 2% Minoxidil Topical Spray vs. Intradermal Injection (Meso-therapy) for Treatment of Androgenetic Alopecia in Female Patients: A Controlled, 4-month Randomized Trial. *Egypt Dermatol Online J*. 2010;6(2): 5..
6. Jeong K, Lee YJ, Kim JE, Park YM, Kim BJ, Kang H. Repeated microneedle stimulation induce the enhanced expression of hair-growth-related genes. *Int J Trichology*. 2012;4:117.
7. Dhurat R, Sukesh M, Avhad G, Dandale A, Pal A, Pund P. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study. *Int J Trichology*. 2013;5(1):6-11.
8. Dhurat R, Mathapati S. Response to Microneedling Treatment in Men with Androgenetic Alopecia Who Failed to Respond to Conventional Therapy. *Indian J Dermatol*. 2015;60(3):260-3.
9. Arbache S, Godoy CE. Microinfusão de Medicamentos na Pele através de máquina de tatuagem. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(1):70-4.
10. Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, et al. Meso-therapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastuctural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(6):686-93.

Aplicação de toxina botulínica na cicatrização por segunda intenção

Botulinum toxin application in the secondary intention healing

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682785>

RESUMO

O uso da toxina botulínica tipo A em feridas de primeira intenção tem sido bastante adotado com a finalidade de inibir a formação de cicatrizes hipertróficas. Neste relato demonstramos o uso da toxina em uma ferida operatória deixada cicatrizar por segunda intenção, após a remoção de um carcinoma espinocelular *in situ* por cirurgia micrográfica de Mohs, na região supralabial, com bom resultado estético. A toxina botulínica age inibindo a proliferação de fibroblastos, na diferenciação em miofibroblastos e na produção de colágeno tipo I, que são os principais fatores responsáveis para a boa qualidade do processo de cicatrização.

Palavras-chave: toxinas botulínicas tipo A; cicatriz; cicatrização; carcinoma de células escamosas

ABSTRACT

Use of botulinum toxin type A in first intention healing wounds has been widely adopted in order to inhibit the formation of hypertrophic scars. In this report we demonstrate the use of the toxin in a surgical wound left to heal by secondary intention, after the removal of a squamous cell carcinoma in situ by Mohs micrographic surgery in supralabial region, with good cosmetic result. Botulinum toxin acts by inhibiting the proliferation of fibroblasts, by differentiating fibroblasts and by producing type I collagen, which are the main factors responsible for the good quality of the healing process.

Keywords: botulinum toxins, type A; cicatrix; wound healing; carcinoma, squamous cell

Relato de caso

Autores:

Aracele Silva Cardoso¹
Danilo Augusto Teixeira²
Bruna Vicente de Oliveira³
Priscila Prais Carneiro³
Rafael Ferreira Junqueira⁴

¹ Estudante do segundo ano de medicina da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser – Goiânia (GO), Brasil.

² Cirurgião dermatológico do Hospital de Doenças Tropicais e dermatologista no Centro de Dermatologia, Cirurgia e Laser – Goiânia (GO), Brasil.

³ Estudante de Medicina do Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Dermatologista no Centro de Dermatologia, Cirurgia e Laser – Goiânia (GO), Brasil.

Correspondência para:

Danilo Augusto Teixeira
Rua C 154, quadra 326, lote 05 / Numero 45
74275140 – Goiânia – GO
E-mail: danilodermato@yahoo.com.br

Data de recebimento: 09/03/2016

Data de aprovação: 02/06/2016

Trabalho realizado no Centro de Dermatologia, Cirurgia e Laser – Goiânia (GO), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de Interesses: Nenhum

INTRODUÇÃO

As cicatrizes constituem um grande motivo de preocupação para os pacientes, principalmente se localizadas na face.¹ São consequências inevitáveis dos tratamentos cirúrgicos em geral.¹ Um fator importante que pode impedir a boa evolução do processo de cicatrização é a presença de tensão nas bordas da ferida. A musculatura facial e suas conexões com a pele promovem tensão contínua sobre a ferida operatória, prejudicando o resultado cosmético final.²

A toxina botulínica do tipo A tem-se mostrado boa opção para otimizar o processo da cicatrização.³ Trata-se de potente neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, um bastonete anaeróbico que promove a inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Na década de 1970, Scott foi o primeiro a propor o uso da toxina como terapia médica para o tratamento do estrabismo.²

A toxina, após sofrer endocitose pelo nervo terminal, promove a inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, suprimindo a contração muscular pelo período de dois a seis meses.^{3,4} Quando aplicada em feridas cutâneas, reduz a tensão nas bordas da ferida, proporcionando ganho estético.⁵

Existem muitos relatos do uso de toxina para suturas primárias, porém poucos registros do seu uso na cicatrização por segunda intenção. Neste relato, apresentamos o caso de um paciente em que a aplicação da toxina botulínica ocorreu no intraoperatório seguido pela cicatrização por segunda intenção, com excelente resultado cosmético.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, com 36 anos, apresentava placa eritematosa e infiltrada na região supralabial central há dois anos. A biópsia da lesão diagnosticou doença de Bowen. Foi submetido à terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila, duas sessões com intervalo de uma semana entre elas, sem resolução do quadro. Foi então encaminhado para a realização de cirurgia micrográfica de Mohs.

No momento da cirurgia, a lesão media 1,5 x 0,9cm (Figura 1). Foram necessárias cinco fases para a retirada total do tumor, com histologia compatível com doença de Bowen. O defeito final mediu 3 x 1,6cm (Figura 2). Foram então aplicadas oito unidades de toxina botulínica do tipo A na própria ferida operatória, deixando-se cicatrizar por segunda intenção.

Dezoito dias após a cirurgia houve completa cicatrização da ferida, formando um tecido cicatricial levemente eritematoso no lábio superior, com discreta extensão para a região supralabial (Figura 3). O aspecto se manteve no pós-operatório tardio de três meses, com excelente resultado estético e funcional (Figura 4 A e B).

DISCUSSÃO

A toxina botulínica tem sido utilizada para favorecer a evolução das cicatrizes, devido a seu efeito imobilizador.⁶

Hei Sun et al. apresentaram dados em seu estudo nos quais a proliferação de fibroblastos foi significativamente reduzida após tratamento com a toxina botulínica do tipo A, fato esse devido



FIGURA 1: Pré-operatório
Placa eritematosa, ligeiramente escamosa, mal definida, na região supralabial



FIGURA 2: Pós-operatório imediato
Defeito cirúrgico de 3,5 x 1,9cm



FIGURA 3: Pós-operatório de 18 dias.
Placa cicatricial, com leve retração



FIGURA 4: A E B - Pós-operatório de três meses
Placa cicatricial com leve retração, bom aspecto estético
e funcional à movimentação

à sua ação inibitória na proliferação de colágeno tipo I pelos fibroblastos, o principal componente da matriz extracelular.³

Outra ação apresentada nesse mesmo estudo foi a supressão da diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, os quais são os responsáveis pelo processo de aceleração da contração de feridas, mediante a inibição da expressão do fator de crescimento TGF- β 1. Os miofibroblastos expressam a alfa-actina do músculo liso, presente na cicatriz hipertrófica.³ A expressão de TGF- β 1 fica aumentada durante a formação anormal de cicatrizes. Suprimindo-se sua expressão, espera-se que ocorra a diminuição da formação de cicatrizes patológicas.³

Em análises de reação de transcrição reversa em cadeia da polimerase ficou demonstrada diminuição dos níveis de RNAm de alfa-actina do músculo liso em células tratadas com TGF- β 1 associado à toxina botulínica do tipo A, em comparação com células tratadas somente com TGF- β 1.³

Outro estudo com análise histológica observou que quando se reduz a expressão de alfa-actina no músculo liso e miosina II pode acontecer a atenuação do efeito de contração, nos processos cicatriciais. Os resultados também mostraram que quanto maior a concentração de toxina botulínica tipo A, mais evidente fica o efeito de inibição, explicando, assim, em parte, o mecanismo molecular para o tratamento com o uso da toxina. Dessa forma, inibir a proliferação de fibroblastos e reduzir a expressão de alfa-actina do músculo liso e miosina II podem determinar o grau de fibrose em uma cicatriz.⁴

As propriedades moleculares da toxina botulínica tipo A, sugerem que sua ação é melhor no início da cicatrização, quando os fibroblastos ainda estão na fase proliferativa e em intensa atividade apoptótica.¹ Por essa razão, muitos questionamentos surgem sobre os possíveis benefícios da injeção da toxina botulínica em feridas cirúrgicas, principalmente se aplicada no intraoperatório, como foi feito no paciente aqui apresentado.

Apesar das evidências da contribuição significativa da toxina na promoção de uma boa cicatrização, ainda não foram avaliados os possíveis benefícios no processo de cicatrização por segunda intenção. O bom resultado de nosso caso abre precedentes para mais estudos em úlceras crônicas, além de servir como mais uma opção para reconstrução de feridas operatórias. ●

REFERÊNCIAS

1. Kim YS, Lee HJ, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: A split-scar, double-blind randomized controlled trial. *Wound Rep Reg.* 2014; 22(5): 605-12.
2. Mohammad M AQ, Bisher NAS, Feras A . Botulinum toxin type A: implications in wound healing, facial cutaneous scarring, and cleft lip repair. *Ann Saudi Med.* 2013; 33(5): 482-8.
3. Hii SJ, Byeong HL, Ha MS, Sook YP, Duk KA, Min SJ, et al. Effect of Botulinum Toxin Type A on Differentiation of Fibroblasts Derived from Scar Tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136(2): 171e-78e.
4. Minliang C, Tongtong Y, Kui M, Linying L, Chang L, Liming L, et al. Botulinum Toxin Type A Inhibits - Smooth Muscle Actin and Myosin II Expression in Fibroblasts Derived From Scar Contracture. *Ann Plast Surg.* 2014 Aug 20. [Epub ahead of print]
5. Liu A, Moy RL, Ozog DM. Current Methods Employed in the Prevention and Minimization of Surgical Scars. *Dermatol Surg.* 2011; 37(12): 1740-6.
6. Freshwater MF. Botulinum toxin for scars: Can it work, does it work, is it worth it?. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013; 66(3): e92-3.

Tratamento combinado para o rinofima

Combined treatment for rhinophyma

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682645>

RESUMO

O rinofima tende a determinar importantes alterações nasais, com prejuízos estéticos e funcionais, especialmente nos casos mais avançados. Apesar das diversas técnicas já descritas, a busca do tratamento ideal persiste. Dois pacientes com rinofima foram submetidos à excisão tangencial associada à eletrocoagulação, com posterior tratamento cosmético intenso. A técnica descrita se mostrou eficaz, segura, com excelente resultado estético e sem recidivas ao longo do período avaliado. Essa proposta de tratamento combinado configurou-se como excelente alternativa para o tratamento do rinofima, devido a sua simplicidade técnica e seus bons resultados em longo prazo.

Palavras-chave: rinofima; eletrocoagulação; doenças nasais

ABSTRACT

Rhinophyma tends to determine important nasal changes, with aesthetic and functional impairment, especially in more advanced cases. Despite the various techniques already described, the search for the ideal treatment persists. Two patients with rhinophyma underwent tangential excision associated with electrocoagulation, with subsequent intensive cosmetic treatment. The described technique is effective, safe, with excellent aesthetic results and no recurrences during the study period. This proposed combined treatment appears as a great alternative for the treatment of rhinophyma due to its technical simplicity and its good long-term results.

Keywords: rhinophyma; electrocoagulation; nose diseases

INTRODUÇÃO

O rinofima é lesão de pele benigna, de crescimento lento e potencialmente desfigurante, que acomete o nariz, levando a um estado de hiperemia, telangiectasias, dilatação dos poros pilosebáceos, aumento do volume e formações nodulares na região. Essas alterações podem culminar com a deformação completa do nariz, gerando consequências funcionais, estéticas e psicológicas aos pacientes.¹ Histologicamente, é caracterizado pela hiperplasia de glândulas sebáceas e proliferação fibrovascular da derme nasal.^{1,2} A etiologia ainda não foi completamente esclarecida.^{1,2} Alguns autores acreditam que a doença esteja associada ao estágio IV da rosácea centrofacial, sendo considerado por eles um subtipo pouco frequente (3,7%).^{1,3} Outros acreditam que o rinofima seja entidade própria, visto que, diferentemente da rosácea, predomina em homens e pode manifestar-se sem o quadro acneiforme típico. Alguns fatores de risco são descritos na literatura para seu desenvolvimento: exposição solar, idade (homens acima de 40 anos), alcoolismo e estresse.¹ A cirurgia para ressecção de rinofima remonta ao século XIX,

Relato de Caso

Autores:

Daniel Nunes e Silva¹
Byanca Rossetti Moreira dos Santos²
Luciano Ipólito Branquinho²
Marcus Machado de Melo²
Marcelo Rosseto³

¹ Professor de cirurgia plástica na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) – Campo Grande (MS), Brasil.

² Acadêmico(a) de medicina na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Campo Grande (MS), Brasil.

³ Professor de cirurgia plástica na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Campo Grande (MS), Brasil.

Correspondência para:

Daniel Nunes e Silva
Rua da Paz, 129 – Jardim dos Estados
79.002-190 – Campo Grande – MS
E-mail: lucianoibranquinho@gmail.com

Data de recebimento: 04/05/2015
Data de aprovação: 27/03/2016

Trabalho realizado na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Campo Grande (MS), Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

quando Von Langerbeck realizou a ressecção completa da pele, deixando-a cicatrizar por segunda intenção.⁴ A enxertia de pele total, também foi muito utilizada no passado recente.⁵ Novos tratamentos menos agressivos vêm sendo preconizados pela maioria dos autores, como a dermoabrasão, a criocirurgia, a ablação com laser de CO₂ ou de argônio e o ácido tricloroacético.^{1,3,4,6} Apesar das diversas técnicas descritas, ainda não existe um padrão ouro para o tratamento cirúrgico do rinofima.⁷ A busca da melhor opção terapêutica continua, especialmente para os casos mais avançados, nos quais o bom resultado estético nem sempre é alcançado com opções terapêuticas menos agressivas.^{7,8} A ressecção tangencial, associada à eletrocoagulação, apesar de ser técnica usada há muitos anos, é simples e segura, não exigindo a utilização de tecnologia complementar. No pós-operatório, a literatura é rica quanto à variedade de tratamentos cosméticos propostos, porém, consente em dizer que esses cuidados, quando realizados de forma intensa e prolongada, podem oferecer resultados superiores tanto no aspecto funcional quanto no estético.⁴ O objetivo do presente estudo é descrever os resultados obtidos no tratamento de pacientes com rinofima, por meio de uma abordagem cirúrgica associada a cuidados cosméticos pós-operatórios.

RELATO DOS CASOS

Dois pacientes portadores de rinofima foram tratados pela técnica proposta a seguir, na clínica privada do autor, em 2009. A técnica de excisão tangencial, associada à eletrocoagulação, com posterior tratamento cosmético, foi realizada em ambiente hospitalar, sob leve sedação, com fentanila e midazolam, tal como descrita a seguir (Figura 1). Optou-se pelo uso de anestesia



FIGURA 1: Aspectos do intraoperatório: anestesia local, ressecções nasais tangenciais e eletrocoagulação da área cruenta

local na região nasal com infiltração de cerca de 20ml de solução contendo lidocaína 0,125% e adrenalina 1:200.000. A ressecção tangencial foi feita com lâmina de bisturi número 24, retirando-se segmentos lineares com espessura variável de um a dois milímetros, de toda a região acometida, respeitando-se as unidades estéticas nasais. Quando toda a superfície foi assim tratada, iniciou-se a eletrocoagulação vigorosa, com eletrocautério tradicional, de toda a área cruenta. Ao final do procedimento, cobriu-se a ferida com pomada de collagenase, e o paciente recebeu alta hospitalar cerca de quatro horas depois. Orientou-se a aplicação de pomada de collagenase quatro vezes ao dia, nos primeiros 30 dias, e retornos semanais à clínica para reavaliações pelo cirurgião. No 30º dia, iniciou-se a aplicação de loção umectante reepitelizadora, composta por ácidos graxos essenciais, triglicerídeos de cadeia média, vitamina A e vitamina E, associada ao uso frequente de loção com alto fator de proteção solar. No 60º dia de pós-operatório, iniciou-se a aplicação de um gel à base de silicone, seis vezes ao dia, associada à cobertura da lesão com placa de silicone gel durante a noite. Essa conduta foi mantida até o sexto mês de pós-operatório. Após esse período, os pacientes continuaram a utilizar apenas a loção de proteção solar, por mais seis meses (Figura 2).



FIGURA 2: Aspecto nasal no período pós-operatório imediato, após 30 e 60 dias

Paciente 1

JLC, do sexo masculino, 59 anos, branco, diabético, não etilista, apresentando nariz com espessamento, nodulações, telangectasias, dilatação de poros pilossebáceos, há três anos (Figura 3).

Paciente 2

LT, do sexo masculino, 54 anos, branco, etilista, apresentando eritema, telangectasias, espessamento cutâneo e dilatação de poros pilossebáceos em região nasal externa, com dois anos de evolução (Figura 4).

DISCUSSÃO

Muito ainda está por ser discutido sobre a abordagem do rinofima.² Várias opções interessantes – cirúrgicas ou não – estão disponíveis na literatura. No entanto, a necessidade de técnicas alternativas mais efetivas, menos agressivas e com resultados superiores, é referida por diversos autores há anos, especialmente para os casos mais avançados da doença.^{2,9} O uso de tratamentos tópicos, como o ácido tricloroacético, e técnicas ablativas, como laser de CO₂ e a radiofrequência, despontaram nos últimos anos como alternativas não cirúrgicas

para o tratamento do rinofima.¹ Estas últimas utilizam a ablação da lesão, associada à cauterização da área cruenta, promovendo adequada hemostasia, precisão técnica e menos destruição tecidual.^{2,9} Esses procedimentos, contudo, são mais demorados, dependem de tecnologia e/ou treinamento adequado, os quais nem sempre são difundidos a todos os médicos. Além disso, o desfecho apresentado pode não ser semelhante ao da técnica combinada apresentada, especialmente nos casos mais graves.^{4,9,10} Os resultados aqui descritos demonstraram que uma técnica consagrada, como a excisão tangencial, associada à eletrocoagulação, pode ser aprimorada a partir da associação de terapêuticas cosméticas simples, de baixo custo e de fácil execução. A terapia tópica com collagenase, utilizada no pós-operatório inicial, garantiu a limpeza das áreas tratadas, dissolvendo enzimaticamente necroses e crostas. Além, disso, promoveu a formação de tecido de granulação.¹¹ É comumente descrito que a reepitelização da ferida pós-eletrocoagulação demora entre 10 e 15 dias.⁷ Nesse caso, o uso de tal técnica reduziu a formação de cicatrizes e deformidades, e acelerou a reepitelização a partir das glândulas sebáceas remanescentes.⁸ A associação com o protetor solar pode ter impedido a



FIGURA 3: Aspectos do pré-operatório e do pós-operatório (após dois anos)



FIGURA 4:
Aspectos do pré-operatório e do pós-operatório (após dois anos)

indesejada hiperpigmentação descrita com a técnica clássica.² Diversos autores advogam o uso prolongado de protetor solar em casos de rinofima, uma vez que fatores irritantes como a radiação ultravioleta podem contribuir para a progressão da rosácea.⁴ Além disso, a exposição solar pode precipitar a hiperpigmentação da lesão, pelo seu intenso efeito pró-inflamatório.¹² Nenhum paciente apresentou recrudescimento da lesão ou irritação local com o uso de protetor solar. Entre as potenciais complicações da eletrocoagulação, que não foram observadas no presente estudo, estão a formação de cicatrizes pouco estéticas, assimetria e perfuração da cartilagem nasal.⁸ A cobertura da lesão com a placa de gel de silicone promoveu aumento da temperatura local e impulsionou a ação da collagenase endógena, permitindo a regularização final da cicatriz, impedindo seu endurecimento e reduzindo o grau de retração.¹³ O uso combinado de pomada e placa

de silicone melhorou o aspecto final da ferida, minimizando os riscos de complicações descritas na técnica clássica.⁸ Os resultados finais obtidos nos pacientes tratados com essa técnica foram alcançados devido a uma soma de efeitos benéficos proporcionados pelo uso de vários cuidados cosméticos associados. Alguns deles já são consagrados na literatura, outros ainda carecem de mais estudos.⁴ No entanto, cada um deles teve papel fundamental no sucesso do tratamento e na manutenção dos resultados, estáveis por período superior a cinco anos, demonstrando a segurança e a efetividade da técnica.

CONCLUSÃO

O tratamento combinado, aqui descrito, configura-se como excelente alternativa para o tratamento de rinofima, devido a sua simplicidade técnica e seus bons resultados em longo prazo. ●

REFERÊNCIAS

1. Reyes JAE, Valencia DPP. Rinofima: una revisión de la literatura. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2012;40(3):220-7.
2. Mancera CJ, Cervantes HD, Monroy ZJ, Izquierdo OC. Rinofima: Tratamiento quirúrgico con el uso de radiofrecuencia. *Cir Plast*. 2007;17(3):176-80.
3. Khaled A, Hammani H, Zeglaoui F, Tounsi J, et al. Rosacea: 244 Tunisian cases. *Tunis Med* 2010;88:597-601.
4. Rohrich RJ, Griffin JR, Adams WP Jr. Rhinophyma: review and update. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(3):860-9.
5. Polat K, Uysal İÖ, Karakus CF, Altuntas EE, et al. The treatment of rhinophyma with excision and full-thickness skin graft. *Cumhuriyet Med J*. 2012;34:504-9.
6. Gaspar NK, Gaspar APA, Aide MK. Rinofima: tratamento prático e seguro com ácido tricloroacético. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2014;6(4):368-72.
7. Bogetti P, Boltri M, Spagnoli G, Dolcet M. Surgical treatment of rhinophyma: a comparison of techniques. *Aesthetic Plast Surg*. 2002;26(1):57-60.
8. Rordam OM, Guldbakke K. Rhinophyma: Big problem, simple solution. *Acta Derm Venereol*. 2010;11:188-9.
9. Greenbaum SS, Krull EA, Watnick K. Comparison of CO2 laser and electrosurgery in the treatment of rhinophyma. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:363-8.
10. Baker, TM. Dermabrasion. As a complement to aesthetic surgery. *Clin. Plast. Surg*. 1998;25:81-8
11. Jung W, Winter H. Considerations for the use of Clostridial Collagenase in Clinical Practice. *Clin Drug Invest*. 1998;15(3):245-52.
12. Juchem PP, Hochberg J, Winogron A, Ardenghy M. Riscos à Saúde da Radiação Ultravioleta. *Rev Bras Cir Plást*. 1998;13(2):31-60.
13. Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen*. 2002;10(2):118-21.

Enxerto por raspagem epidérmica no vitiligo estável: uma opção terapêutica

Grafting by epidermal scraping in stable vitiligo: a therapeutic option

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682760>

RESUMO

O vitiligo é despigmentação adquirida caracterizada pela perda parcial ou total dos melanócitos da epiderme. Inúmeras modalidades terapêuticas foram propostas para seu tratamento. Nos casos de vitiligo estável os tratamentos cirúrgicos são a preferência. O enxerto por raspagem epidérmica é uma variante da técnica de microenxertos por punch. Constitui técnica nova, simples e de baixo custo, com altas taxas de repigmentação. O objetivo deste relato é demonstrar a experiência dos autores com essa técnica e discutir os resultados obtidos numa série inicial de dois casos (três lesões).

Palavras-chave: fototerapia; vitiligo; transtornos da pigmentação; dermabrasão; melanócitos

ABSTRACT

Vitiligo is an acquired depigmentation characterized by partial or total loss of epidermal melanocytes. Many therapeutic modalities have been proposed for its treatment. In cases of stable vitiligo surgical treatments are preferred. Grafting by epidermal scraping is a variant of micrografts by punch technique. It is a new, simple and low cost technique, with high rates of repigmentation. The objective of this report is to demonstrate the authors' experience with this technique and discuss the results in an initial series of two cases (three lesions).

Keywords: phototherapy; vitiligo; pigmentation disorders; dermabrasion; melanocytes

INTRODUÇÃO

O vitiligo é desordem que consiste em despigmentação adquirida, esteticamente desfigurante, caracterizada pela perda parcial ou total dos melanócitos da epiderme. Acomete percentual que varia de 0,5 a 1% da população mundial.¹ Apresenta-se como máculas hipo ou acrômicas, geralmente bilaterais e simétricas. É classificado em diversas formas clínicas: vulgar, acrofacial/acral, focal, mucosa, segmentar e universal.² Inúmeras modalidades terapêuticas foram propostas para seu tratamento. Nos casos de vitiligo estável, definido pela ausência tanto de novas lesões como de progressão das já existentes, bem como do fenômeno de Koebner por pelo menos um ano, os tratamentos cirúrgicos são a preferência.³ Os tratamentos cirúrgicos têm sido reportados desde 1964, e inúmeras técnicas foram desenvolvidas.⁴ A escolha do método depende da localização das lesões, da extensão do quadro, do fototipo do paciente e da experiência do cirurgião. O quadro 1 descreve as principais técnicas cirúrgicas e suas indicações. O enxerto por raspagem epidérmica é uma variante da técnica de microenxertos por *punch*. Constitui técnica nova, simples e de bai-

Relato de Caso

Autores:

Beatriz Lopes Ferraz Elias¹
Flávia Regina Ferreira²
Elisângela Manfredini Andraus de Lima³
Carolina Forte Amarante⁴
Samuel Henrique Mandelbaum⁵

¹ Preceptora do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté (HUT) - Taubaté (SP), Brasil.

² Doutora. Professora-assistente da disciplina de dermatologia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté (Unitau) e preceptora do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté (HUT) - Taubaté (SP), Brasil.

³ Professora-assistente da disciplina de dermatologia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté (Unitau) e preceptora do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté (HUT) - Taubaté (SP), Brasil.

⁴ Estagiária de terceiro ano do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté (HUT) - Taubaté (SP), Brasil.

⁵ Professor-assistente da disciplina de dermatologia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté (Unitau) e chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté (HUT) - Taubaté (SP), Brasil.

Correspondência para:

Beatriz Lopes Ferraz Elias
Avenida Granadeiro Guimarães, 270
12020-130 - Taubaté - SP
E-mail: beatrizlfelias@gmail.com

Data de recebimento: 24/01/2016

Data de aprovação: 01/06/2016

Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Taubaté Taubaté (SP), Brasil.

Suporte financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

QUADRO 1: Principais técnicas cirúrgicas e suas indicações

Área doadora	Preparação da área receptora	Indicações	Vantagens	Desvantagens	Taxa de sucesso, %	Observações
Enxerto por punch	Biópsia por punch	Biópsia por punch	Segmentar, localizado, lesões unilaterais, lábios, dedos, palmas e plantas	Procedimento fácil, não requer equipamento especial, barato	Aspecto em paralelepípedo, discromias, cicatrizes na área doadora, demorado	68-82 Aconselhável área teste
Enxertos de espessura parcial	Biópsia por shaving	Dermabrasão com dermabrasor ou laser	Múltiplas lesões, lábios, pálpebras e extremidades	Sem cicatrizes	Milia, cicatrizes na área doadora, perda parcial do enxerto, margens espessas	78-91 Repigmentação de leucotriquia descrita
Enxertos por bolhas de sucção	Nitrogênio líquido, seringa, máquina especial de pressão negativa	Dermabrasão com dermabrasor ou laser	Lesões limitadas, segmentar, lesões faciais, lábios, pálpebras, proeminências ósseas, dedos	Fácil, seguro, barato, sem cicatrizes	Hiperpigmentação, demorado	73-88 Novo enxerto entre as bolhas pode ser necessário
Enxerto com cultura de células epiteliais	Biópsia por shaving	Dermabrasão com dermabrasor ou laser	Lesões extensas	Indicado para grandes áreas, sem cicatrizes	Hiperpigmentação temporária, Eritema duradouro, equipamento especial, demorado	33-54 Imobilização para prevenir perda do enxerto
Suspensão queratinócito/melanócito	Biópsia por shaving	Bolhas ou Dermabrasão com dermabrasor ou laser	Múltiplas lesões	Indicado para grandes áreas, técnica fácil, rápido, sem cicatrizes	Eritema duradouro, equipamento especial, Contra indicado para lábios e pálpebras	66-85 Necessária boa fixação
Suspensão com cultura de melanócitos	Biópsia por shaving	Dermabrasão com dermabrasor ou laser	Lesões extensas	Indicado para grandes áreas, sem cicatrizes	Demorado, equipamento especial, hiper e hipopigmentação temporárias	22-72 Resultados pouco reportados

QUADRO 2: Descrição dos casos

Caso	Sexo	Idade (anos)	Estabilidade do vitiligo (anos)	Classificação do vitiligo	Localização	Tratamentos prévios realizados
1	F	13	5	Focal	Dorso do pé	Corticóide oral e tópico Psoralênico oral Tacrolimo tópico Antioxidantes orais Fototerapia
2-A	F	68	>10	Segmentar	Dorso superior	Corticóide tópico e intralesional Psoralênico oral Antioxidantes orais Fototerapia
2-B	F	68	>10	Segmentar	Cervical lateral D	Corticóide tópico e intralesional Psoralênico oral Antioxidantes orais Fototerapia

xo custo, com altas taxas de repigmentação. Seu resultado é comparado ao das técnicas de transplante com cultura de melanócitos.³ Apesar de se tratar de técnica mais recente, já se encontra bastante difundida em alguns países, como, por exemplo, a Índia. O objetivo deste relato é demonstrar a experiência dos autores com essa técnica e discutir os resultados obtidos numa série inicial de dois casos (três lesões).

RELATO DE CASOS

1 - Descrição dos casos: Informações epidemiológicas (gênero, idade, cor da pele) e clínicas (tempo de estabilidade, classificação e localização do vitiligo), e tratamentos prévios dos pacientes envolvidos neste estudo encontram-se no quadro 2.



FIGURA 1: Obtenção de fragmento ideal de tecido, de modo a ler a lâmina por transparência. No detalhe, consistência final do material obtido, após fragmentação

2 - Descrição da técnica:

Área doadora (região lombossacral)

Realizada antissepsia com clorexidina aquosa e anestesia local infiltrativa com lidocaína 2%.

Com a pele estirada, finas lâminas de tecido são obtidas utilizando lâmina de barbear estéril (movimentos firmes e suaves para cima e para baixo). O tecido ideal obtido deve ser fino o suficiente para termos a inscrição impressa na lâmina por transparência. Esse tecido é colocado em recipiente estéril, com soro fisiológico e fragmentado com tesoura delicada por cerca de 20 minutos, até obter-se consistência homogênea do material (Figura 1).

O curativo da área doadora é não aderente, com gaze vaselinada, e os pacientes são orientados quanto à higiene local e troca diária do curativo.

Área receptora

Antissepsia e anestesia local como realizada na área doadora.

A região receptora é dermoabrasada manualmente com lixa d'água até atingir o ponto de orva-

lho sangrante. O exsudato obtido não deve ser retirado. O material obtido da área doadora é disposto sobre a área abrasada, respeitando os limites da lesão (Figura 2A). Cobre-se com curativo não aderente de malha aberta de algodão embebido em parafina e clorexidina, antes da finalização com filme transparente de poliuretano (Figuras 2B e 2C).

Os pacientes são orientados a não molhar o curativo e imobilizar a área tratada durante sete dias. Após esse período, procede-se à higiene local diária cuidadosa.

3 - Evolução: Passados 15 dias do procedimento inicia-se fototerapia com ultravioleta B de banda estreita (UVB-NB) na área tratada, duas vezes por semana.

O seguimento foi realizado nas semanas 0, 2, 8 e 18 com registro fotográfico.

A partir da segunda semana já foi possível observar epitelização uniforme da área tratada. Nos dois casos obtivemos bons resultados (pigmentação uniforme disposta em praticamente toda a área tratada e pigmento homogêneo, de coloração semelhante à da área adjacente) e alta taxa de repigmentação (Figuras 3 a 5).

Observamos também completa epitelização da área doadora (Figura 6). Ambos os pacientes seguem em acompanhamento no Serviço de Dermatologia realizando sessões de fototerapia e mantendo os resultados obtidos.

DISCUSSÃO

A técnica do enxerto por raspagem epidérmica é bastante simples, de fácil execução, não requer materiais ou equipamentos de alto custo e apresenta altas taxas de repigmentação. A principal vantagem desse método, quando comparado à técnica original de microenxertos por *punch*, é que não apresenta aspecto em paralelepípedo ou pedra de calçamento na área tratada, discromias das áreas doadora e receptora, elevação da área enxertada, cicatrização insatisfatória da área doadora e, principalmente, limitação da extensão da área doadora.^{3,5}

A técnica do enxerto por raspagem epidérmica pode ser realizada em áreas extensas, devido à consistência homogênea do material disposto na área a ser tratada. Estudos mostram que a área doadora pode ser até 1/10 da área receptora.³

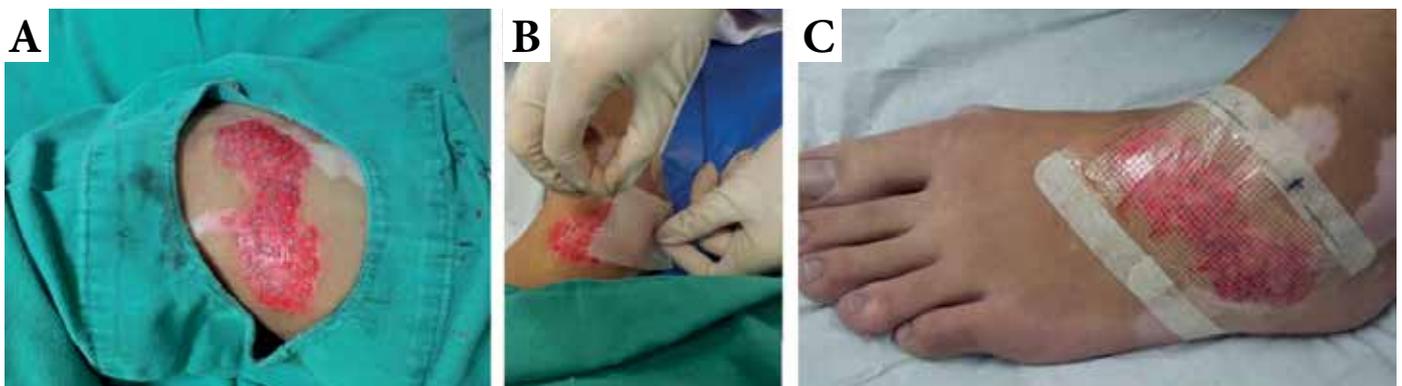


FIGURA 2: A - fragmentos de pele dispostos sobre a área abrasada; B - colocação de curativo não aderente; C - curativo coberto por filme transparente de poliuretano



FIGURA 3: Caso 1. **A** - antes do tratamento; **B** - duas semanas após; **C** - oito semanas após; **D** - 18 semanas após

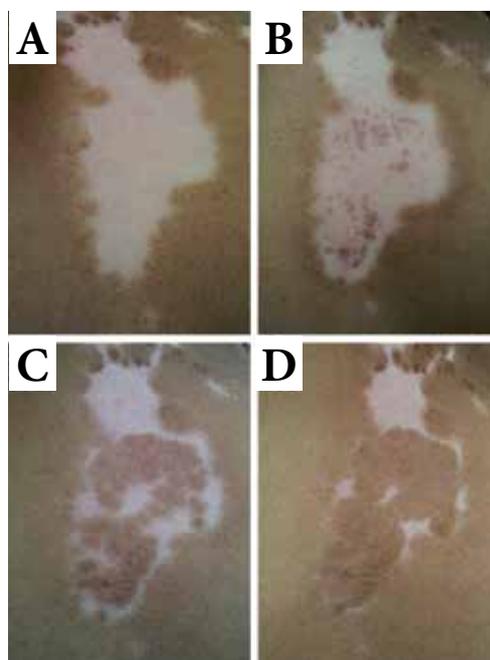


FIGURA 4: Caso 2a. **A** - antes do tratamento; **B** - duas semanas após; **C** - oito semanas após; **D** - 18 semanas após

Em relação à área doadora, as localizações mais utilizadas são as coxas, as nádegas e a região lombossacral, pelo fato de elas serem áreas de fácil obtenção de tecido e fotoprotégidas. Em geral, a área doadora apresenta epitelização rápida e satisfatória. Podem, porém, ocorrer hiperpigmentação pós-inflamatória, cicatrizes hipertróficas e cicatrizes inestéticas, relacionadas à cicatrização individual e à habilidade do cirurgião.³

A área receptora pode ser preparada utilizando-se diversas técnicas, como dermoabrasão, abrasão a laser, indução de bolha por sucção ou nitrogênio líquido.⁵ Neste estudo, optamos pela técnica da dermoabrasão manual com lixa d'água. Áreas acrais e sobre articulações, assim como em pacientes muito jovens, devem ser evitadas devido às dificuldades de execução e ao risco de insucesso terapêutico. Também a área receptora deve ser dermoabrasada somente até atingir o orvalho sangrante, a fim de evitar cicatrizes inestéticas. Das complicações relatadas na área receptora, as principais são discromias, infecções e dor local.³

Nenhuma complicação foi observada nesta casuística. Os pacientes devem ser devidamente orientados quanto aos cuidados pós-operatórios. Devem manter a área imobilizada e o curativo seco durante uma semana. Após

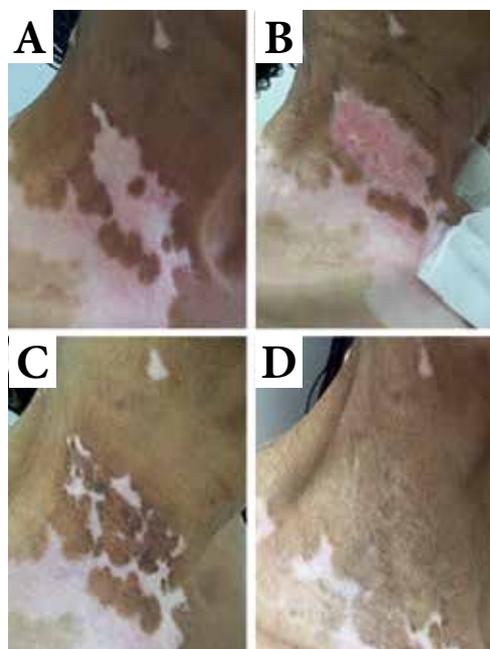


FIGURA 5: Caso 2b. **A** - antes do tratamento; **B** - duas semanas após; **C** - oito semanas após; **D** - 18 semanas após



FIGURA 6: Aspecto final da área doadora. **A** - Caso 1; **B** - Caso 2a; **C** - Caso 2b

esse período, na retirada do curativo é importante orientar sobre o aspecto clínico esperado e a limpeza diária cuidadosa, para que as crostas se desprendam espontaneamente. A alta taxa de repigmentação com essa técnica é consenso na literatura,^{1,3,6,7} apesar da escassez de trabalhos. Krishnan et al.³ em estudo com grupo de 26 pacientes obtiveram taxas de repigmentação de 90% cinco meses após o tratamento.

A razão do sucesso da técnica com altas taxas de pigmentação ainda é desconhecida.⁷

Alguns autores questionam se a pigmentação obtida é resultado da transferência de melanócitos ou de hiperchromia pós-inflamatória, sem difusão da melanina.⁵

Outros estudos demonstram que a área abrasada seria de extrema importância para o sucesso do procedimento pelo fato de produzir fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular, importante para epitelização e repigmentação.^{3,8} Acredita-se ainda, que não exista ausência de melanócitos no vitiligo; os melanócitos estariam inativos, e um estímulo, como curetagem ou, neste estudo, abrasão, estimularia a transcrição do gene da tirosinase, por meio da ativação do receptor c-kit pelas citocinas induzidas por esse estímulo.^{9,10}

Por fim, a associação do estímulo com a transferência de melanócitos e queratinócitos parece ser superior ao estímulo isolado. Quezada et al.⁶ evidenciaram resposta mais rápida e pigmentação mais uniforme da área tratada com abrasão associada à transferência de melanócitos e queratinócitos quando comparada à abrasão isolada, apesar de não mostrar diferença estatisticamente significativa.

CONCLUSÃO

O vitiligo é doença de grande impacto psicossocial, e os tratamentos cirúrgicos têm-se demonstrado promissores auxiliando na resposta terapêutica dos casos recalcitrantes. A técnica do enxerto por raspagem epidérmica mostra altas taxas de repigmentação e não requer tecnologia de alto custo, o que nos motivou neste estudo, corroborando a literatura e auxiliando a divulgação dessa técnica. ●

REFERÊNCIAS

1. Sahni K, Parsad D, Kanwar AJ, Mehta SD. Autologous noncultured melanocyte transplantation for stable vitiligo: Can suspending autologous melanocytes in the patients' own serum improve repigmentation and patient satisfaction?. *Dermatol Surg.* 2011;37(2):176-82.
2. Nakamura RC, Azulay-Abulafia L, Azulay RD. Discromias. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 97-114.
3. Krishnan A, Kar S. Smashed skin grafting or smash grafting - a novel method of vitiligo surgery. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1242-7.
4. Gawande V, Kar S, Gupta D. Surgeries in vitiligo - A review article. *J MGIMS.* 2011;16(2):20-4.
5. Issa CMBM. Transplante de melanócitos no tratamento do vitiligo: Um progresso terapêutico?. [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2003.
6. Quezada N, Machado Filho CA, De La Sotta P, Uribe P. Melanocytes and keratinocytes transfer using sandpaper technique combined with dermabrasion for stable vitiligo. *Dermatol Surg.* 2011;37(2):192-8.
7. Van Geel N, Ongenaes K, Naeyaert JM. Surgical Techniques for Vitiligo: A Review. *Dermatology.* 2001;202(2):162-6.
8. Howdieshell TR, Riegner C, Gupta V, Callaway D, Grembowicz K, Sathyanarayana, et al. Normoxic wound fluid contains high levels of vascular endothelial growth factor. *Ann Surg.* 1998; 228(5):707-15.
9. Zanini M, Wulkan C, Machado Filho CA. Vitiligo: há ou não melanócitos? *Med Cutan Iber Lat Am.* 2002;30(4):152-3.
10. Machado Filho CA, Almeida FA, Proto R. Vitiligo: analysis versus curettage alone, using melanocytes morphology and reverse transcriptase polymerase reaction for tyrosinase mRNA. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(4):187-91.

Reação granulomatosa tardia por ácido hialurônico associada à artrite reumatoide em uso de leflunomide

Late granulomatous reaction to hyaluronic acid associated with rheumatoid arthritis treated with leflunomide

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682742>

RESUMO

O ácido hialurônico é o preenchedor atualmente mais utilizado na dermatologia devido ao baixo risco de efeitos colaterais. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de reação granulomatosa após preenchimento com dois tipos de ácido hialurônico, na região perioral e no sulco nasogeniano. A paciente, portadora de artrite reumatoide em tratamento com leflunomide, apresentou início dos sintomas 30 meses após o preenchimento. Doenças autoimunes podem facilitar a ocorrência de complicações e devem ser observadas com cuidado antes do preenchimento com ácido hialurônico. Como já relatado com uso de interferon e omalizumab, a reação granulomatosa por preenchedores pode ocorrer após o uso de leflunomide.

Palavras-chave: ácido hialurônico; granuloma; artrite reumatoide; reação a corpo estranho

ABSTRACT

Hyaluronic acid is the currently most used filler in dermatology due to its low risk of adverse events. The objective of this study is to report a case of granulomatous reaction after filling with two types of hyaluronic acid, in the perioral region and in the nasolabial folds. A female patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide presented onset of symptoms 30 months after filling. Autoimmune diseases may facilitate the occurrence of complications and should be followed carefully before filling with hyaluronic acid. As already reported with the use of interferon and omalizumab, granulomatous reaction to fillers may occur after use of leflunomide.

Keywords: *hyaluronic acid; granuloma; rheumatoid arthritis; foreign-body reaction*

INTRODUÇÃO

Os preenchedores ideais apresentam baixa incidência de complicações, baixo potencial de alergenicidade e reações inflamatórias, efeito duradouro, ausência de migração, fácil aplicação e boa relação custo/benefício. Os produtos que mais se aproximam desse perfil são os derivados do ácido hialurônico (AH). Apesar da segurança habitual, casos de granulomas e outras complicações têm sido descritos. Relatamos uma ocorrência de reação granulomatosa após o preenchimento, associada ao início do uso de leflunomide.

RELATO DE CASO

Paciente MRS, de 59 anos, com queixa de rugas periorais. Apresentava histórico de artrite reumatoide e síndrome de Sjögren bem controladas. Em maio de 2007, após consentimento informado assinado, foi realizado preenchimento cutâneo dérmico profundo com gel de AH de alta viscoelasticidade no

Relato de Caso

Autores:

Fabiane Mulinari-Brenner¹
Donelle Cummings²
Betina Werner³
Marina Riedi Guilherme⁴

¹ Dermatologista do Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Curitiba, professora de dermatologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Estudante de medicina da Cleveland Clinic Lerner College of Medicine – Cleveland (Ohio), EUA.

³ Médica em anatomia patológica pela Universidade Federal do Paraná, professora adjunta do Departamento de Patologia Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Acadêmica de medicina na Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

Correspondência para:

Fabiane Mulinari-Brenner
Rua General Carneiro, 181 – Alto da Glória
80060-900 - Curitiba – PR
E-mail: marinariedi@hotmail.com

Data de recebimento: 26/11/2015

Data de aprovação: 27/05/2016

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

Suporte financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

sulco nasogeniano e dérmico superficial com gel de menor viscosidade na região perioral superior. Duas semanas após o procedimento, a paciente estava satisfeita com o resultado, mas uma discreta hipercorreção em um sulco transversal do lábio superior à esquerda foi percebida. Uma pápula palpável de 0,3cm de diâmetro revelou-se persistente em reavaliação três meses após o procedimento. Como era pouco perceptível, optou-se pela observação da evolução. O retorno para avaliação 19 meses depois demonstrou persistência da lesão na região supralabial esquerda.

Trinta meses após o preenchimento, a paciente retornou por surgimento de múltiplos nódulos na região supralabial bilateralmente, com evolução de duas semanas e aumento progressivo. Negava outros procedimentos estéticos na área desde o preenchimento inicial. Referia piora do quadro da artrite reumatoide há quatro meses, com aumento da prednisona para 20mg/dia por duas semanas e início de leflunomide 20mg/dia. Uma biópsia da lesão nodular demonstrou dermatite crônica granulomatosa de corpo estranho ocupando derme superficial e profunda. No centro da reação um material amorfo compatível com AH foi observado (Figura 1). Foi proposto o tratamento com infiltração intralesional de hialuronidase, porém a paciente rejeitou, tendo sido prescrita corticoterapia sistêmica, com prednisona via oral 1mg/kg durante duas semanas e 0,5mg/kg por mais duas semanas, e suspensão do leflunomide, com melhora do quadro.

DISCUSSÃO

O AH é considerado o preenchedor cutâneo mais seguro, com boa resposta cosmética. É polissacarídeo natural, importante elemento estrutural da pele, subcutâneo, tecido conjuntivo e

líquido sinovial. Pertence a um grupo de poucas substâncias que são idênticas em todos os seres vivos. Age adicionando volume aos tecidos e restaurando o contorno. Ainda assim, existem alguns casos de efeitos colaterais apresentados pelo produto.¹

Interferon e imunomoduladores novos podem produzir reação granulomatosa em pacientes com preenchedores dérmicos, tanto com AH como com hidroxiapatita de cálcio. Apesar de essa complicação ser pouco relatada e muitas vezes o preenchedor utilizado ser de difícil identificação, esse parece ser o primeiro caso descrito com o leflunomide. E, tendo a paciente sido acompanhada desde o procedimento, foi fácil evidenciar.

O leflunomide interfere no ácido hialurônico sintase, suprimindo a produção de AH nos sinoviócitos tipo fibroblastos, num efeito dose-dependente, beneficiando o tratamento da artrite reumatoide. Pouco se sabe sobre sua interferência no AH da pele. O uso de leflunomide, assim como do metotrexate, em pacientes com artrite reumatoide favorece o desenvolvimento de resposta granulomatosa com aumento da frequência de nódulos reumatoides.²

No caso em questão, não é possível excluir a hipótese de que o uso frequente de corticosteroides sistêmicos possa ter mascarado um granuloma preexistente, mas a evolução rápida depois do início do leflunomide e a melhora após sua suspensão sugerem o envolvimento da droga no processo. Um desvio da imunidade T helper 2 (Th2) para Th1 pode explicar a reação granulomatosa como descrita no granuloma induzido por interferon.³ Outra possibilidade é que um aumento de dose de corticosteroides seguido de rápida redução pode colaborar para esse processo, apesar de a paciente negar doses superiores a 20mg/dia de prednisona.

Considerando a associação com artrite reumatoide, alguns

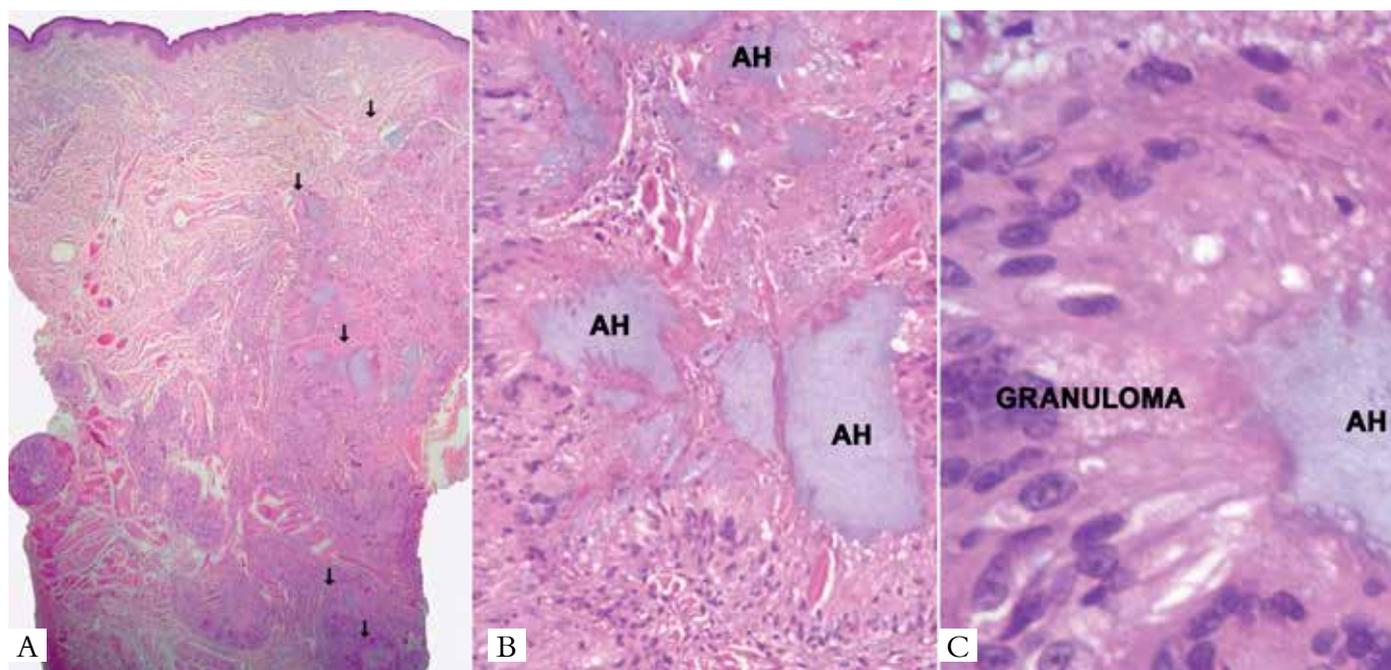


FIGURA 1: A - granuloma de corpo estranho em derme média e profunda; B - material basofílico compatível com ácido hialurônico (AH); C - correlação do granuloma com o material de corpo estranho

relatos sugerem a contraindicação relativa de preenchimentos com AH em pacientes com lúpus eritematoso e doenças do colágeno, mas nenhum relato cita a artrite reumatoide.

Comparando propriedades físicas dos preenchedores cutâneos à base de AH, como taxa de gel fluido, grau de modificação do AH, porcentagem de *cross-linking*, tamanho da partícula e módulo, definem-se o comportamento do produto e a profundidade em que deve ser aplicado para melhor resposta clínica.⁴ Por esse motivo, dois tipos diferentes de AH foram utilizados na paciente, e aparentemente ambos apresentaram reação, pois todas as áreas preenchidas foram afetadas.

Comparando os diversos preenchedores cutâneos, o AH é excelente escolha para aumento do volume labial e perilabial devido a suas propriedades hidrofílicas nos tecidos.³ Os preenchedores com AH de origem não animal podem causar mais frequentemente hematomas, edemas e eritemas. Essas complicações são mais comuns na região labial, devido à maior vascularização e tendência ao edema na área. Ambos os utilizados não eram derivados de animais. Os produtos Restylane® (QMed AB, Suécia, Uppsala) são produzidos pela fermentação de culturas de *Streptococcus*, parcialmente reticulados pela tecnologia Nasha (*non-animal stabilized hyaluronic acid*). O Restylane Fine Lines® possui 20mg/ml de AH e é indicado no tratamento de rugas finas e superficiais, como as da região perioral. O Perfectha Deep® é gel de AH de alta viscoelasticidade, utilizado para rugas mais profundas, como as do sulco nasogeniano. Possui 24mg/ml de AH, estabilizado mediante pontes de hidrogênio, que permitem a formação de um gel estável. Os produtos foram utilizados nos níveis de injeção adequados. Ambos apresentam baixas quantidades de proteínas e endotoxinas (<0,25 Iu/g) com raras reações de hipersensibilidade.

Os efeitos colaterais dos preenchedores são divididos em intermediários (de um a 12 meses após o preenchimento) e longo prazo (12 meses depois do preenchimento).³ Os intermediários envolvem efeitos locais (edema, angioedema, endurecimento

da pele, nódulos) ou sistêmicos (febre, artralgiás, artrite, lesões de pele, olho e boca secos). Dor, eritema, edema e equimoses podem ser esperados nas primeiras duas semanas; edema persistente, entretanto, já foi relatado.⁵ Nos casos de granuloma ao AH nas primeiras semanas após o preenchimento, especula-se a indução por uma contaminação proteica no momento do procedimento, possivelmente pelo biofilme criado ao redor do local de implantação.⁶ Entre os efeitos colaterais de longo prazo, as reações granulomatosas são as mais temidas. Trauma e injeção de outras substâncias preenchedoras no mesmo local do AH são possíveis causas para o início do processo. No caso descrito, entretanto, além de o aparecimento ser tardio, a paciente negou qualquer outro procedimento ou agressão no local nos últimos 30 meses, afastando esses fatores desencadeantes. Reações granulomatosas ou inflamatórias tardias, sem fatores associados, foram relatadas em alguns casos após múltiplas infiltrações com AH.^{3,7} Na maioria dos casos descritos as reações não passam de 18 meses após o preenchimento, embora possam ocorrer em até 36 meses, durante o período de degradação enzimática.⁷ No caso em discussão, 30 meses foram necessários para o início do quadro.

Apesar de as reações tardias ao AH se apresentarem de forma persistente ou recidivante em mais de 20% dos casos, nesse caso houve melhora dos sintomas com corticoterapia sistêmica, sem recidivas.³

CONCLUSÃO

O preenchedor ideal ainda é utópico, e é preciso avaliar riscos e benefícios caso a caso. Antes do procedimento é necessário informar o paciente dos potenciais riscos. A artrite reumatoide, assim como o uso de medicações como o leflunomide, pode facilitar a ocorrência de complicações e deve ser contraindicação relativa ao preenchimento com AH. Embora infreqüentes, as complicações aos implantes com AH podem ocorrer tardiamente, após o período médio de degradação (18 meses depois do preenchimento). ●

REFERÊNCIAS

1. Park HJ, Jung KH, Kim SY, Lee J-H, Jeong JY, Kim JH. Hyaluronic acid pulmonary embolism: a critical consequence of an illegal cosmetic vaginal procedure. *Thorax*. 2010;65(4):360-1.
2. Stuhlmeier KM. Effects of leflunomide on hyaluronan synthases (HAS): NF-kappa B-independent suppression of IL-1-induced HAS1 transcription by leflunomide. *J Immunol*. 2005;174(11):7376-82.
3. Bitterman-Deutsch O, Kogan L, Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. *Dermatology Reports [Internet]*. 2015;7(1):12-4.
4. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2009;35(Suppl. 1):302-12.
5. Arron ST, Neuhaus IM. Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(3):167-71.
6. Mamelak AJ, Katz TM, Goldberg LH, Graves JJ, Kaye VN, Friedman PM. Foreign body reaction to hyaluronic acid filler injection: In search of an etiology. *Dermatol Surg*. 2009;35(Suppl. 2):1701-3.
7. Sage RJ, Chaffins ML, Kouba DJ. Granulomatous foreign body reaction to hyaluronic acid: Report of a case after melolabial fold augmentation and review of management. *Dermatol Surg*. 2009;35(Suppl. 2):1696-700.

Preenchimento de tecidos moles: nem tão minimamente invasivo

Soft tissues filling: not so minimally invasive

Autores:

Samer Habre¹
Marwan William Nasr²
Maya Habre³

¹ Residente de cirurgia plástica e reconstrutiva do Departamento de cirurgia plástica e reconstrutiva do Hospital Hôtel-Dieu de France - Universidade Saint Joseph - Beirute, Líbano.

² Professor assistente do Departamento de Cirurgia Plástica e Reconstrutiva, Hospital Hôtel-Dieu de France - Universidade Saint Joseph - Beirute, Líbano.

³ Residente do Departamento de Dermatologia, Hospital Hôtel-Dieu de France - Universidade Saint Joseph - Beirute, Líbano.

Correspondência para:

Samer Habre
Hôtel-Dieu de France, Boulevard Alfred Naccache
Bvd A. Naccache - Achrafieh
Beyrouth - Líbano
BP: 166830
E-mail: samer.habre@gmail.com

Data de recebimento: 27/01/2016

Data de aprovação: 27/05/2016

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Plástica e Reconstrutiva, Hospital Hôtel-Dieu de France, Faculdade de Medicina da Universidade Saint Joseph - Beirute, Líbano.

Suporte financeiro: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201682762>

RESUMO

O preenchimento cutâneo de tecidos moles é uma prática frequente. No entanto há potenciais sérias complicações associadas. A opinião dos autores é de que os profissionais que realizam procedimentos de preenchimento cutâneo devem possuir sólido conhecimento de anatomia e completo domínio da técnica de injeção de preenchedores. A conduta em potenciais casos de complicações deve ser iniciada precocemente e conduzida de maneira eficiente.

Palavras-chave: cegueira; ácido hialurônico; injeções

ABSTRACT

The dermal filling of soft tissue is a common practice. However there are potential serious complications associated. The authors are of the opinion that professionals who perform dermal filling procedures must have solid knowledge of anatomy and complete mastery of fillers injection technique. The behavior in potential cases of complications must be started early and conducted efficiently.

Keywords: Blindness; hyaluronic acid; injections

A injeção de preenchedores cutâneos em tecidos moles é prática frequente. Em 2014 foram realizadas 2,3 milhões de injeções nos Estados Unidos, correspondendo a um aumento de 253% em relação ao ano de 2000.¹

Tal procedimento vem se tornando uma rotina na prática dermatológica e da cirurgia plástica, e as injeções são descritas como sendo minimamente invasivas. No entanto, complicações sérias e irreversíveis e potencialmente fatais podem ocorrer. Por outro lado, não há treinamento formal ou bem estabelecido durante os anos de residência médica e os médicos dependem de workshops e auto-aprendizado baseado em vídeos para começarem a realizar o procedimento. Adicionalmente, as injeções de preenchedores cutâneos são algumas vezes realizada por clínicos gerais, geralmente desprovidos de qualquer conhecimento sobre anatomia. O número crescente de relatos de complicações sérias na literatura é um fato alarmante.

A técnica de injeção de preenchedores cutâneos deve ser implementada com base em sólido conhecimento anatômico da região corporal em questão. Não somente pequenas complicações, mas danos severos e irreversíveis já foram descritos.

Em recente artigo de revisão da literatura, foram encontrados 10 casos de cegueira após injeções de preenchedores na face.² Dois pacientes desenvolveram cegueira transitória e 8 cegueira permanente no olho afetado. As substâncias injetadas foram: colágeno bovino, polimetil-metacrilato, ácido hialurônico e hidroxiapatita de cálcio. O nariz foi a área mais frequentemente injetada: raiz (1 paciente), dorso (2 pacientes), ponta (2 pacientes). Os 5 casos restantes incluem as seguintes áreas: frontal (1 paciente), glabella (2 pacientes) e glabella e região malar (2 pacientes).

Em outro importante estudo realizado pela The Korean Retina Society,³ uma pesquisa em âmbito nacional, verificou que 22 pacientes desenvolveram complicações graves após serem submetidos a injeções de preenchedores em tecidos moles. Considerando as injeções de ácido hialurônico, 5 pacientes apresentaram oclusões difusas e 7 apresentaram oclusões localizadas. A perda de visão de longo prazo ocorreu em 43% dos pacientes e 1 paciente sofreu lesão cerebral. A isquemia do segmento anterior se manifestou como edema da córnea em 5 pacientes (39%), enquanto a inflamação da câmara anterior ocorreu em 7 pacientes (54%). As regiões injetadas foram as seguintes: glabella, sulcos nasolabiais e nariz – rinoplastia para aumento nasal.

Essas graves complicações neurológicas e oculares resultam da configuração específica da vasculatura da face, em que ramos arteriais internos e externos se conectam. A embolização está relacionada ao deslocamento arterial retrógrado do produto injetado (originando-se nos vasos periféricos e adentrando o sistema arterial oftálmico, próximo à origem da artéria da retina). Após a injeção, a pressão sistólica impulsiona a coluna

do material preenchedor para dentro da artéria oftálmica e seus ramos. Os mesmos êmbolos podem se deslocar mais distalmente, atingindo a artéria carótida interna, causando embolia cerebrovascular e acidente vascular cerebral.

Tais incidentes podem ser evitados utilizando-se uma técnica adequada para a injeção do preenchedor cutâneo.⁴ Aspirar antes de injetar, injetar vagarosamente com um mínimo de pressão, realizar injeções suplementares, utilizar microcânulas de ponta romba são algumas das técnicas que auxiliam a evitar injeções intravasculares. Em caso de desenvolvimento de sintomas oculares recomenda-se: encaminhar com urgência ao oftalmologista, injetar de 300 a 600UI (2 a 4ml) de hialuronidase na região retrobulbar e injetar hialuronidase na área de aplicação do preenchedor cutâneo. Tal manejo de emergência deve ser realizado num prazo de 90 minutos após a aplicação do preenchedor.⁵

Da mesma forma, necrose cutânea também pode ocorrer como resultado da injeção de preenchedores cutâneos, com uma maior frequência de descrição de casos na literatura.

Infelizmente, casos de cegueira e necrose cutânea resultando da injeção de preenchedores cutâneos nem sempre são publicados e quando isso ocorre, há ausência de explicação sobre a técnica de injeção utilizada. No contexto da falta de um banco de dados formal para o registro de complicações graves, conclui-se que tais eventos são na realidade mais frequentes do que os profissionais aplicadores imaginam. Dessa forma, profissionais que aplicam preenchedores cutâneos devem ser extremamente cautelosos e utilizar as técnicas minimamente invasivas, valendo-se de um robusto conhecimento da anatomia vascular e de técnicas seguras de injeção.

As Sociedades de Cirurgia Plástica e de Dermatologia devem trabalhar no sentido de alertar sobre o alarmante e crescente número de complicações graves resultantes de injeções de preenchedores cutâneos em tecidos moles. ●

REFERÊNCIAS

1. American Society of Plastic Surgeons (2015) Report of the 2014 Statistics: ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. Available at: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2014-statistics/plastic-surgery-statistics-full-report.pdf>
2. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, Nardi M, Pantaloni M, Lazzeri S. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 129(4):994-1012.
3. Park KH, Kim YK, Woo SJ, Kang SW, Lee WK, Choi KS, et al. Iatrogenic occlusion of the ophthalmic artery after cosmetic facial filler injections. A National survey by the Korean Retina Society. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(6):714-23.
4. Carruthers JD, Fagien S, Rohrich RJ, Weinkle S, Carruthers A. Blindness caused by cosmetic filler injection: a review of cause and therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 134(6):1197-201.
5. Beleznyay K, Carruthers JD, Humphrey S, Jones D. Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Review of the World Literature. *Dermatol Surg.* 2015; 41(10):1097-117.



Surgical & Cosmetic Dermatology

Abril / Maio / Junho de 2016

Impresso em Março de 2016