

# Surgical & Cosmetic Dermatology

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia  
Publicação Trimestral

[www.surgicalcosmetic.org.br](http://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](http://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 ● Outubro - Dezembro 2016 ● Volume 8 ● Número 4 ● Suplemento 1

### **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*

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 Dermatolo-  
gia do Hospital de Clínicas de Curitiba – Curitiba (PR),  
Brasil.*

*Gisele Gargantini Rezze*

*Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital A. C.  
Camargo – São Paulo (SP), Brasil.*

*Lauro Lourival Lopes Filho*

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

*Nilton Di Chiacchio*

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

# 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 Es-  
tadual Paulista - Botucatu (SP), Brasil.

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

Hiram Laranjeira 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 Iosifovich 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 - Cu-  
ritiba (PR), Brasil.

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

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

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

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

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

## Conselho Internacional de Revisores

Alastair Carruthers  
University of British Columbia - Canada

Antonela Tosti  
Università di Bologna, - Italy

Antonio Picoto  
Centro de Dermatologia Medico-Cirurgica - Portugal

Dee Anna Glaser  
St. Louis University Hospital - USA

Eckart Haneke  
Department of Dermatology University of Witten / Her-  
decke Health Center Academic Teaching Hospital of the  
University of Drisseldorf - Germany

Ellen Marmur  
Division of Dermatology and Cosmetic Surgery and As-  
sistant 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.

Jean Carruthers  
University of British Columbia - Canada

Jerry Brewer  
University of South Carolina - USA

John A. Zitelli  
University of Pittsburgh Medical Center - USA

Jorge Ocampo Candiani  
Serviço de Dermatologia del Hospital Universitario "dr.

José Eleuterio González - Mexico  
Leslie Baumann  
Director of the Baumann Cosmetic and Research Institute  
in Miami Beach - USA

Mercedes Florez  
University of Miami - USA

Miguel Sanchez Viera  
Hospital Universitario "Gregorio Marañón" - Spain

Robert Baran  
Head of the Nail Disease Center in Cannes - France  
Rompel Rainer Department of Dermatology, Clinic Kas-  
sel - Germany

Rompel Rainer  
Department of Dermatology, Clinic Kassel - Germany

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

Zoe Diana Draelos  
Wake Forest University School of Medicine Winston-Sa-  
lem - 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](http://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](http://www.surgicalcosmetic.org.br)



©2015 Sociedade Brasileira de Dermatologia.  
 RJ: Tel./Fax: 21 2253-6747  
 E-mail: [biblioteca@sbd.org.br](mailto:biblioteca@sbd.org.br)  
 Website: [www.sbd.org.br](http://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****ASSISTENTES EDITORIAIS**

Bruno Abraão de Souza  
 Nazareno Nogueira de Souza  
 Rosalynn Leite

**BIBLIOTECÁRIAS**

Vanessa Zampier

**ESTAGIÁRIA**

Thamira Barros

**ASSINATURAS**

R\$ 250,00 e \$180 dólares

Informações de pagamento no site:  
**[www.surgicalcosmetic.org.br](http://www.surgicalcosmetic.org.br)**

**INDEXAÇÕES**

- Sumários. org  
([www.sumarios.org/](http://www.sumarios.org/))
- Directory of Open Access Journals - DOAJ  
(<http://www.doaj.org>)
- Latindex  
([www.latindex.org](http://www.latindex.org))
- Lilacs  
(<http://bases.bireme.br/>)
- SCOPUS  
(<http://www.scopus.com/home.url>)
- Periódica  
(<http://periodica.unam.mx>)
- Redalyc  
(<http://www.redalyc.org>)

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

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

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

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

### ORIENTAÇÕES PARA O PREPARO DOS ARTIGOS

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

- 1- Os artigos devem ser originais e redigidos no idioma de origem do autor (português, espanhol ou inglês): a equipe editorial providenciará as versões necessárias.
- 2- O título do trabalho deve ser curto e conciso, informado em português e inglês, com até 150 caracteres sem espaços, acompanhado de um título resumido.
- 3- Os resumos em português e inglês devem acompanhar o formato adequado ao tipo de artigo.
- 4- Os autores devem informar o nome com suas abreviaturas, a titulação máxima, as instituições aos quais estão vinculados e local de realização do trabalho. Um deles deve ser designado como autor correspondente, com endereço completo, números de telefone comercial e fax e endereço de e-mail.
- 5- Os autores devem informar se houve conflitos de interesse e suporte financeiro.
- 6- As palavras-chave devem ser citadas em português e em inglês (Keywords), totalizando 3 a 10 por idioma, devendo ser incluídas em todos os tipos de artigos. Estas palavras deverão estar contidas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e/ou MeSH (Medical Subject Headings) que podem ser acessados na internet.
- 7- O número limite de palavras para os textos deve ser obedecido segundo o tipo de artigo, e computado excluindo as referências e os resumos em português e inglês.
- 8- Abreviaturas e acrônimos devem ser limitados aos de uso geral, não devendo constar no título ou no resumo.
- 9- Devem ser evitadas informações introdutórias extensas e repetitivas, dando-se preferência às mais recentes, ainda não publicadas. Evite textos com repetição da mesma informação no resumo, introdução e discussão.
- 10- Pesos e medidas devem ser expressos no sistema métrico decimal, e temperaturas em graus centígrados.

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

12- Após a sequência de itens para cada tipo de trabalho podem se acrescentar os agradecimentos, antes das referências bibliográficas.

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

#### 13A. Artigo em periódico:

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

#### 13B. Capítulo de livro:

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

#### 13C. Texto na Internet:

Ex. com autor indicado:

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

Ex. quando o autor é uma organização:

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

#### 13D. Apresentação prévia em eventos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 1- ARTIGO ORIGINAL

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

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

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

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

**Métodos:** Explicar como o estudo foi feito:

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

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

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

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

#### 7 - RELATO DE CASO

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

Resumo não estruturado de até 100 palavras, introdução com revisão de literatura, métodos, resultados, discussão e conclusão, sempre que pertinentes. Limite: texto até 1200 palavras, 8 ilustrações e 30 referências.

#### 8- CARTAS

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

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia  
 OUTUBRO/NOVEMBRO/DEZEMBRO 2016 ● Volume 8 ● Número 4 ● Suplemento 1  
 ISSN:1984-5510

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    | <b>Editorial / <i>editorial</i></b><br>Bogdana Victoria Kadunc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 9  |
| <hr/>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|    | <b>Artigos de revisão / Review articles</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|                                                                                     | <b>Terapia fotodinâmica no fotoenvelhecimento: revisão da literatura</b><br><i>Photodynamic therapy in photoaging: literature review</i><br>Maria Claudia Almeida Issa, Aline Fassini, Mariana Boechat, Ana Carolina Junqueira Ferolla                                                                                                                                                 | 10 |
|                                                                                     | <b>Terapia fotodinâmica no Brasil: 10 anos de história</b><br><i>Photodynamic therapy in Brazil: 10 years of history</i><br>Maria Claudia Almeida Issa, Mariana Boechat, Aline Cairo Fassini                                                                                                                                                                                           | 17 |
| <hr/>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|  | <b>Artigos Originais / Original Articles</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|                                                                                     | <b>Aplicação transepidérmica de medicamento na terapia fotodinâmica com a luz do dia para o tratamento da pele fotodanificada: estudo piloto</b><br><i>Transepidermal drug delivery in daylight photodynamic therapy in the treatment of photodamaged skin: a pilot study</i><br>Maria Claudia Almeida Issa, Mariana Boechat, Aline Cairo Fassini                                      | 23 |
|                                                                                     | <b>Uso oral de lingonberry (<i>Vaccinium vitis idaea</i> L.) como alternativa do tratamento de melasma em mulheres adultas</b><br><i>Oral use of lingonberry (<i>Vaccinium vitis idaea</i> L.) as an alternative for the treatment of melasma in adult women</i><br>Letícia Abel Penedo de Moura, Jane Marcy Neffá Pinto, Marcelo de Souza Teixeira                                    | 34 |
| <hr/>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|  | <b>Relatos de caso / Case Report</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|                                                                                     | <b>Terapia fotodinâmica com luz do dia: benefício clínico e estético com sessões repetidas para ceratoses actínicas faciais</b><br><i>Daylight photodynamic therapy: clinical and aesthetic benefit with repeated sessions for facial actinic keratoses</i><br>Luiz Eduardo Garcia Galvão                                                                                              | 40 |
|                                                                                     | <b>Carcinoma espinocelular subungueal – relato de cinco casos e sua importância no diagnóstico diferencial das lesões do aparelho ungueal</b><br><i>Subungual squamous cell carcinoma: report of five cases and its importance in the differential diagnosis of nail lesions</i><br>Fernanda Cardoso Bassani, Sadamitsu Nakandakari, Gabrielle Aline Zattar, Cleverson Teixeira Soares | 43 |
|                                                                                     | <b>Doença de Bowen pigmentada periungueal tratada por cirurgia micrográfica</b><br><i>Periungual pigmented Bowen's disease treated by micrographic surgery</i><br>Luiza Soares Guedes Augusto Gomes, Bruna Sabatovich Villarejo Iosifovich, Benjamin Solky, Thiago Jeunon de Souza Vargas                                                                                              | 48 |

# Sumário / Table of contents

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <p><b>Imunoterapia tópica no tratamento da alopecia areata: a importância da fase de manutenção - relato de dois casos</b></p> <p><i>Topical immunotherapy in the treatment of alopecia areata: the importance of the maintenance phase - report of two cases</i></p> <p>Thaís Martins Tonso, Caroline Romanelli, Ana Laura Rosifini Alves Rezende, Cíntia Mendes, Ana Helena Kalies Oliveira</p>                                                          | 52 |
| <p><b>A utilização de plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia areata de difícil controle</b></p> <p><i>Use of platelet-rich plasma in the treatment of difficult-to-control alopecia areata</i></p> <p>Rossana Catanhede F. de Vasconcelos, Karla Leonardi Azuaga, Renata Trefiglio Eid, Géssica Cantadori Funes Arenas</p>                                                                                                                     | 56 |
| <p><b>Exostose subungueal: resultado estético e funcional satisfatório cinco anos após a exereses</b></p> <p><i>Subungual exostosis: satisfactory aesthetic and functional outcome five years after exeresis</i></p> <p>Jayme de Oliveira Filho, Mariana Lacerda Junqueira Reis, Andrea Penhalber Frange, Nilceo Schwery Michalany</p>                                                                                                                     | 60 |
| <p><b>Microagulhamento no tratamento de cicatrizes atróficas de acne: série de casos</b></p> <p><i>Microneedling in the treatment of atrophic acne scars: case series</i></p> <p>Cândida Naira Lima e Lima Santana, Daniele do Nascimento Pereira, Jaqueline Barbeito de Vasconcellos, Vanessa de Carvalho Lacerda, Barbara Nader Vasconcelos</p>                                                                                                          | 63 |
| <p><b>Reconstrução de dois defeitos na face próximos entre si: relatos de dois casos</b></p> <p><i>Reconstruction of two defects on the face close to each other: reports of two cases</i></p> <p>Caroline Silva Pereira, Erica Bruder Botero, Gabriela Cristina Nascimento dos Reis, Fernanda Sayuri Ota</p>                                                                                                                                              | 67 |
| <p><b>Metástase cutânea como primeira manifestação de carcinoma espinocelular de esôfago – relato de caso e revisão de literatura</b></p> <p><i>Cutaneous metastasis as the first manifestation of squamous cell carcinoma of the esophagus: case report and literature review</i></p> <p>Cândida Naira Lima e Lima Santana, Daniele do Nascimento Pereira, Jaqueline Barbeito de Vasconcellos, Vanessa de Carvalho Lacerda, Barbara Nader Vasconcelos</p> | 70 |
| <p><b>Hidradenoma de células claras: apresentação atípica no couro cabeludo</b></p> <p><i>Clear cell hidradenoma: atypical presentation on the scalp</i></p> <p>Vando Barbosa de Sousa, Vanessa de Carvalho Lacerda, Marcella Leal Novello D’Elia, Natália Ribeiro de Magalhães Alves, Juân Manuel Piñeiro-Maceira, Solange Cardoso Maciel Costa Silva</p>                                                                                                 | 73 |



# Suplemento com foco em terapia fotodinâmica (TFD)

## Editorial

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20168312016>

Este suplemento se compõe de quatro artigos com foco na TFD além de outros 10 abordando assuntos variados do escopo da Surgical & Cosmetic Dermatology.

Em relação à TFD, que emprega o ácido 5-aminolevulínico e o metilaminolevulinato (MAL) como agentes fotossensibilizantes ativados através de lâmpadas LED= light emitting diode, temos duas revisões amplas e atualizadas capitaneadas pela colega dermatologista Dra. Maria Claudia Issa, professora adjunta da disciplina de

dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF, Niterói (RJ)). Esta técnica após introduzida no armamentário dos dermatologistas, foi inicialmente aplicada no tratamento das queratoses actínicas e do campo de cancerização. Teve posteriormente seu uso ampliado para a terapêutica do fotoenvelhecimento, da acne, da hidradenite supurativa, esclerodermia, psoríase, verrugas e leishmaniose entre outras dermatoses. Dois artigos de revisão deste suplemento enfocam especialmente os resultados da TFD no fotoenvelhecimento e a difusão desta técnica no Brasil.

Os outros dois artigos sobre a TFD demonstram os mais recentes avanços na prática da técnica, que são a substituição das fontes luminosas pela luz do dia (Day light PDT) e os resultados da adição da aplicação transepidermica de medicamentos = transepidermal drug delivery. Estas duas novas abordagens facilitam o uso da TFD proporcionando a expressiva diminuição do fenômeno doloroso ligado à exposição ao LED e intensificam a ação do MAL na pele da face, respectivamente.

Temos ainda outros 10 artigos abordando temas muito atuais, tais como o tratamento do melasma, soluções cirúrgicas para vários tipos de patologias cutâneas e ungueais, além de duas diferentes e inovadoras terapêuticas para a alopecia areata.

Sempre agradecendo a disponibilidade de nossos autores, desejamos aos associados da SBD, uma agradável atualização na nossa especialidade através da leitura deste suplemento.

**Dra. Bogdana Victoria Kadunc**

Editora científica da Surgical & Cosmetic Dermatology



## Artigo de revisão

### Autores:

Maria Cláudia Almeida Issa<sup>1</sup>  
Aline Fassini<sup>2</sup>  
Mariana Boechat<sup>2</sup>  
Ana Carolina Junqueira Ferolla<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professora adjunta da disciplina de dermatologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Médica residente em dermatologia na da Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Coordenadora do Ambulatório de Dermatologia do Ambulatório Médico de Especialidades

### Correspondência para:

Maria Cláudia Almeida Issa  
Praia de Icaraí, 139 – 702, Icaraí  
24230-001 - Niterói – Rio de Janeiro  
**E-mail:** dr.mariaissa@gmail.com

Data de recebimento: 17/08/2016

Data de aprovação: 01/09/2016

**Conflito de Interesse:** Nenhum

**Suporte financeiro:** Nenhum

# Terapia fotodinâmica no fotoenvelhecimento: revisão da literatura

*Photodynamic therapy in photoaging: literature review*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683101>

## RESUMO

A terapia fotodinâmica (TFD) tópica é uma modalidade terapêutica bem estabelecida no tratamento do câncer de pele não melanoma. Baseia-se em reação química ativada por luz, na presença de oxigênio. Nos últimos anos, essa terapia vem sendo usada na dermatologia cosmiátrica, e estudos sobre mecanismos de ação da TFD na remodelação dérmica da pele fotodanificada vêm sendo relatados. Nesta revisão serão abordados os procedimentos com diferentes fontes de luz e fotossensibilizantes, bem como os efeitos clínicos e colaterais desta terapia no tratamento do fotoenvelhecimento.

**Palavras-chave:** terapia fotodinâmica; fotossensibilizante; fotoenvelhecimento; colágeno; derme

## ABSTRACT

*Topical photodynamic therapy (TPT) is a well-established therapeutic modality in the treatment of non-melanoma skin cancer. It is based on light-activated chemical reaction in the presence of oxygen. In recent years, this therapy has been used in cosmiatric dermatology, and studies on the mechanisms of TPT action in dermal remodeling of the photodamaged skin have been reported. This review addresses procedures with different light sources and photosensitizers, as well as clinical and collateral effects of this therapy in the treatment of photoaging.*

**Keywords:** photodynamic therapy, photosensitizer, photoaging, rejuvenation, collagen, dermis

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento é processo complexo e multifatorial que ocorre em todos os indivíduos, sendo influenciado por fatores ambientais, hormonais e genéticos. O fotoenvelhecimento, ou envelhecimento extrínseco, é decorrente da exposição a fatores ambientais. A radiação UV é um dos principais fatores envolvidos, sendo responsável pelo aumento dos níveis de metaloproteinases (MMPs) na pele humana *in vivo*. As MMPs são enzimas responsáveis pela degradação de proteínas da matriz extracelular (MEC), como o colágeno tipo I e III.<sup>1-2</sup> A pele fotodanificada se manifesta clinicamente por alterações da textura e da pigmentação, rugas, flacidez, telangiectasias e, em alguns casos, lesões de ceratoses actínicas e câncer de pele não melanoma.<sup>1-2,3</sup>

A terapia fotodinâmica (TFD) baseia-se em reação fotoquímica que causa a destruição seletiva da célula tumoral. Para esta reação, um fotossensibilizante tópico localizado no tecido, uma fonte de luz e o oxigênio são necessários. Os principais fotossensibilizantes são o ácido aminolevulínico (ALA) e o metilaminolevulinato (MAL). O MAL é um derivado esterificado do ALA, é mais lipofílico e apresenta maior seletividade às células neoplásicas. A principal fonte de luz é a lâmpada diodo, *Light Emitting Diode* (LED), que emite luz visível, azul ou vermelha. O uso de MAL-Luz vermelha está mais indicado para tratamento de lesões mais profundas, pela maior penetração do MAL e da luz vermelha na pele.<sup>4-8</sup> A TFD com luz visível está indicada no tratamento da ceratose actínica (CA), do campo de cancerização e dos cânceres de pele não melanoma (em inglês, NMSC): carcinoma basocelular (CBC) e a doença de Bowen.<sup>9-17</sup>

A melhora clínica da pele fotodanificada (textura, pigmentação, rugas e flacidez) após o tratamento do campo de cancerização foi descrita como rejuvenescimento fotodinâmico. Durante muito tempo, apenas estudos clínicos sustentavam a indicação da TFD para tratamento do fotoenvelhecimento.<sup>8-23</sup> Somente nos últimos anos, estudos histológicos e imuno-histoquímicos descreveram a remodelação dérmica induzida pela TFD no rejuvenescimento cutâneo.<sup>20,23,24</sup> Entre as indicações *off label*, o fotorejuvenescimento é o mais relatado na dermatologia cosmética, entretanto vale lembrar que a TFD vêm sendo descrita para tratamento de outras neoplasias, doenças infecciosas e inflamatórias.<sup>25-30</sup>

## Fotoenvelhecimento

As alterações cutâneas do envelhecimento decorrem de dois processos distintos que se somam. O processo natural de envelhecimento que ocorre em todos os órgãos, de forma semelhante, é o intrínseco ou cronológico. O fotoenvelhecimento, ou envelhecimento extrínseco, se deve a sobreposição de fatores ambientais, como exposição à radiação UV, fumo, vento, agentes químicos. Os raios UVA e UVB estão envolvidos na patogênese do câncer de pele e do fotoenvelhecimento. A radiação UV causa modificações genéticas e moleculares nas células da epiderme e aumenta os níveis de enzimas responsáveis

pela modulação da MEC.<sup>1-3</sup> Histologicamente, observa-se atipia celular, com perda da polaridade dos ceratinócitos e irregularidade acentuada no tamanho das células.<sup>1,2,3,5</sup> Na derme, os achados histopatológicos incluem a elastose solar, fibras elásticas espessadas e desorganizadas, e fibras colágenas afinadas e achatadas, e aumento de glicosaminoglicanos.<sup>1-3</sup>

Para tratamento do fotoenvelhecimento, procedimentos cirúrgicos são comumente associados aos tratamentos clínicos tópicos e /ou oral. Entre os procedimentos estão os peelings químicos, os lasers e luzes, a toxina botulínica e os preenchedores. A terapia fotodinâmica tornou-se uma excelente opção para tratamento da pele fotodanificada com ceratose actínica, não apenas por induzir o rejuvenescimento, mas principalmente por tratar lesões pré-malignas sub-clínicas, não visíveis a olho nu.<sup>2,31-40,41</sup>

## Terapia Fotodinâmica

Para a realização TFD tópica são necessários um agente fotossensibilizante, uma fonte de luz e o oxigênio. Os fotossensibilizantes tópicos são, na verdade, pró-drogas, que são transformados em protoporfirina IX (Pp IX) dentro do citoplasma e da mitocôndria, após penetrarem na célula alvo. A reação fotoquímica desencadeada pela TFD leva à morte celular através da produção de oxigênio *singlet*, e de outras espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>1, 2, 4, 5, 6, 7</sup>

Os principais fotossensibilizantes tópicos são ALA e o MAL. Nos Estados Unidos, o ALA 20% (Levulan Kerastick® – DUSA Pharmaceuticals) se apresenta como uma caneta contendo uma solução que é ativada na hora da utilização. Foi aprovado pelo FDA, em 1999, associado a luz azul para tratamento de CAs não hipertróficas. Não é comercializado no Brasil. O tempo de incubação do ALA no tecido alvo varia de 1 hora a 20 horas, com diversos protocolos descritos na literatura. Após aberto, o produto deve ser utilizado por completo, não podendo ser usado em mais de uma sessão.<sup>1</sup> O MAL é amplamente comercializado em vários países do mundo, incluindo o Brasil, como o nome de Metvix® – Galderma Indústria Farmacêutica, Paris, França), sendo aprovado para CA, CBC e D.Bowen. Para essas indicações, o tempo de incubação do MAL é de 3 horas, sendo duas sessões com intervalo de uma semana para CBC e Bowen, e apenas uma sessão para CA. Sua forma de apresentação é um creme lipofílico, e depois de aberto pode ser conservado em geladeira por 1 semana. No protocolo de tratamento do fotorejuvenescimento, o tempo de incubação pode ser reduzido para uma ou duas horas, com duas a quatro sessões e com intervalo entre 2 e 4 semanas.<sup>2,20</sup>

As fontes de luz devem emitir energia luminosa no espectro de absorção da PpIX, que é o alvo do tratamento. A PpIX tem absorção máxima da luz no pico de 410nm, luz azul, considerada efetiva por ser muito absorvida pelo fotossensibilizante no tecido alvo. Por outro lado, esse comprimento de onda penetra superficialmente, sendo bem indicada para tratamento da ceratose actínica, campo de cancerização. A PpIX também absorve outros comprimentos de luz, como a luz vermelha (630 nm) que penetra mais profundamente na pele sendo, portanto, a

melhor escolha para tratamento dos carcinomas (NMSC). Ambas estão bem indicadas para tratamento pele fotodanificada<sup>2,31,32</sup>. Outras fontes de luz para tratamento do fotoenvelhecimento incluem a Luz Intensa Pulsada (LIP) e os Lasers (PDL). Vale lembrar que embora a LIP traga bom resultado no aspecto global da pele, incluindo pigmentação e textura, tem menor efeito que a LED para o tratamento das ceratoses actínicas a longo prazo, e são contra-indicadas para tratamento dos carcinomas.<sup>2,31-40</sup>

### **Terapia Fotodinâmica no tratamento do Fotoenvelhecimento**

Os efeitos da luz sobre a pele envolvem mecanismos complexos. O fotoenvelhecimento é mediado por absorção direta da radiação UV e por mecanismos indiretos, através de reações fotoquímicas mediadas por ROS.<sup>2</sup> A radiação UV ativa fatores de transcrição AP-1 e NF-Kapa B que regulam genes responsáveis pela produção de enzimas que modulam a MEC da derme, entre elas MMP-1, MMP-9, MMP-3 e MMP-10. A MMP-1 degrada o colágeno íntegro, e a MMP-9 quebra o colágeno já clivado por MMP-1, anteriormente. Esta sequência de degradação é fundamental para o reparo da derme, uma vez que a clivagem das frações de alto peso molecular do colágeno interrompe a inibição da síntese de novo colágeno tipo I.<sup>42,43,44</sup> A ativação de AP-1 e de NF-kapa é responsável, também, pelo aumento da transcrição de citocinas, como IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-alfa e TGF beta. O TGF beta participa da remodelação dérmica não só por estimular a síntese de pró-colágeno (tipos I e III), como também por inibir suas enzimas degradadoras.

A resposta inflamatória que acompanha a destruição do tumor mediado pela TFD, com liberação de citocinas e de fatores de crescimento, tem fundamental importância na remodelação dérmica da pele fotodanificada.<sup>45-47</sup> Estudo, *in vitro*, para a quantificação de MMPs e da expressão do mRNA do colágeno, mostrou aumento de MMP-1 e -3 e redução da expressão do colágeno tipo I, em cultura de fibroblastos (pele normal e com esclerodermia) tratados com ALA e luz vermelha.<sup>48</sup> O resultado deste estudo sugere um efeito anti-esclerótico da TFD na pele. De forma oposta, Issa et al<sup>23</sup> relataram aumento de MMP-9, sem modificação das MMP-1 e 3, e aumento de colágeno tipo I, três e seis meses após tratamento da pele fotodanificada com duas sessões de TFD (MAL-Luz vermelha), respectivamente. Os autores concluíram que a modificação da derme causada pela MMP-9, no primeiro momento, permitiu a modificação da MEC e sua relação com os fibroblastos, com consequente produção de novo colágeno, após seis meses.

### **Procedimento – TFD para fotoenvelhecimento**

Para a realização da TFD tópica convencional no tratamento da pele fotodanificada podemos considerar as seguintes etapas: 1- limpeza da área a ser tratada com demaquilante, seguido da aplicação de clorexedine alcoólico; 2- curetagem suave da pele, antes da aplicação do fotossensibilizante, com o objetivo de remover as camadas mais superficiais das lesões de CA; 3- aplicação do fotossensibilizante

tópico em toda a área a ser tratada; 4- curativo oclusivo com um filme plástico para aumentar a penetração do produto, seguido de papel alumínio para impedir a ativação da PpIX pela luz ambiente, durante o período de incubação do fotossensibilizante. Para o fotorejuvenescimento, a necessidade de oclusão é variável na literatura. O curativo e o excesso do medicamento são retirados com soro fisiológico 0,9% e gaze, antes da exposição à fonte de luz; 5- exposição à fonte de luz (Figura 1). Pacientes e médico devem usar óculos protetor durante a iluminação. Após cada sessão, os pacientes devem ser orientados a evitar a exposição solar por 48 horas, e após esse período usar protetor solar.<sup>2</sup> Os pacientes devem ser esclarecidos dos benefícios e os limites da técnica, bem como conhecer os possíveis efeitos colaterais.

Os protocolos de aplicação da TFD para tratamento do fotoenvelhecimento variam muito na literatura. O número de sessões varia em média de duas a três, com intervalo de 15 a 30 dias. Geralmente, uma camada fina, meio tubo, 1g/ por face é utilizado em cada sessão. Uma camada mais espessa (5mm) deve ser aplicada sobre as lesões de CA isoladamente. O tempo de incubação do fotossensibilizante varia de uma a três horas, e cada fonte de luz terá seu parâmetro adequado. No caso da LED, a dose de luz necessária é pre-determinada pela lâmpada, e esta desliga automaticamente ao fim do tratamento. Quando o tempo de incubação é maior que uma hora ou quando o paciente tem muitas lesões de CA, os efeitos colaterais são mais evidentes. Entre eles, estão a dor, principalmente durante a iluminação, e nas 24 horas subsequentes, o edema e o eritema. A descamação inicia no terceiro ou quarto dia, e entre o sétimo e o décimo dia a pele da face está completamente recuperada (Figura 2). Compressas geladas e cremes calmantes e cicatrizantes podem ser utilizados por aproximadamente 7-10 dias. Os corticóides tópicos são raramente indicados. Discromias são raras e, caso ocorram, geralmente temporárias. A profilaxia anti-viral deve ser feita nos pacientes com história de herpes labial. A Infecção bacteriana é rara, mas as pústulas estéreis são descritas após tratamento de acne.<sup>1,2</sup>

### **Protocolos de tratamento com diferentes fontes de luz**

#### **A- TFD com Luz Intensa Pulsada (IPL)**

Ruiz-Rodriguez *et al.*,<sup>40</sup> avaliaram 17 pacientes com diferentes graus de fotodano e CAs (total de 38 lesões) tratados com duas sessões de ALA-LIP. O tempo de incubação do ALA foi de 4 horas e o intervalo entre as sessões foi de 1 mês. Houve cura de 33 das 38 lesões de CA no período de três meses de acompanhamento. A técnica foi bem tolerada, e os resultados estéticos foram excelentes em todos os pacientes.

Diversos parâmetros de LIP, com relação ao comprimento de onda do filtro de corte, duração do pulso, o intervalo de pulso e densidade de energia, têm sido usados para o fotorejuvenescimento com TFD. Muitos autores relataram melhora significativa da pele fotoenvelhecida (textura, pigmentação, rugas finas e CA) com a associação de ALA e LIP quando comparado à LIP isoladamente. O MAL também é utilizado com LIP para tratamento da pele fotodanificada, com eficácia e segurança.



**FIGURA 1:** Etapas: **A)** limpeza da pele; **B)** curetagem superficial; **C)** aplicação do MAL com dedo de luva; **D)** curativo oclusivo com filme plástico e proteção luminosa com papel alumínio; **E)** iluminação com LED vermelha; **F)** Fonte luminosa

Embora ambos os fotossensibilizantes sejam eficazes com LIP para o fotorejuvenescimento, o acompanhamento de cura da CA deve ser feito a longo prazo.<sup>8,35,36,39</sup>

#### **B- TFD com Pulsed Dye laser (PDL)**

Alexiades-Armenakas *et al*,<sup>37</sup> em um estudo usando TFD-PDL (585 nm), avaliaram 2.561 lesões de CA na face, no couro cabeludo e nas extremidades. Relataram taxa de cura de 99,9% no 10º dia, e de 90,1% no quarto mês para as lesões da face. As lesões das extremidades mostraram um percentual de resposta menor. A TFD com PDL é considerada adequada para o tratamento do componente vascular da pele fotodanificada, uma vez que este componente responde menos à TFD- Luz visível.<sup>37, 49</sup>

#### **C- TFD com Luz azul**

Embora a luz azul penetre superficialmente na pele,

muitos estudos confirmam a eficácia da TFD com luz azul no tratamento do envelhecimento. Esses estudos relatam melhora não apenas das lesões de CA, como também na textura e pigmentação da pele.<sup>11</sup>

Palm *et al*<sup>31</sup> trataram 18 pacientes com fotoenvelhecimento com terapia fotodinâmica usando MAL-Luz Visível, e compararam a luz azul com a vermelha, relataram não haver diferença significativa entre os tratamentos.

A reação inflamatória após tratamento com ALA-Luz azul é geralmente mais intensa que com MAL-Luz vermelha, quando os fotossensibilizantes têm o mesmo tempo de incubação.

#### **D- TFD com Luz Vermelha**

Sanclemente *et al*<sup>32</sup> estudaram as alterações histopatológicas após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao MAL e luz vermelha, e relataram melhora dos tecidos





**FIGURA 2:** A - Eritema imediatamente após procedimento; B - Descamação após 72 horas; C - recuperação completa após 8 dias



**FIGURA 3:** Antes e 6 meses após tratamento com duas sessões de MAL-TFD convencional. Melhora da textura, rugas e sulcos



**FIGURA 4:** Antes e 6 meses após tratamento com duas sessões de MAL-TFD convencional. Melhora da textura, rugas e flacidez

colágeno e elastico, embora não estatisticamente significativo.

Ferola et al<sup>1</sup> demonstraram a melhora clínica global da pele com clareamento, melhora das CAs, rugas finas e flacidez após três sessões de terapia fotodinâmica com ALA (2 horas) e luz vermelha (20 min) com intervalo de quinze dias. À histologia, pela coloração de picosirius, observaram melhora da organização das fibras colágenas na derme.

Issa MCA<sup>1</sup> avaliou a resposta terapêutica da TFD no tratamento da pele fotodanificada em 14 mulheres com e sem CAs. Foram realizadas duas sessões de MAL-Red Light com intervalo de 30 dias entre as sessões. Três biópsias cutâneas foram realizadas na face (pré tratamento, após 3 meses e após 6 meses). O tempo de incubação do MAL foi de 2 horas sob oclusão.

A LED utilizada foi a Atilite (Photocure, Oslo, Noruega) com a dose de 37 mJ / cm<sup>2</sup>. Os resultados clínicos incluíram a melhora da textura, da pigmentação e das rugas já após a primeira sessão, com melhora progressiva após 3 e 6 meses de acompanhamento. Aos 6 meses, observou-se que a melhora da firmeza da pele, com diminuição da flacidez, foi mais evidente (Figuras 3 e 4). Os achados de melhora foram observados até um período de 12 meses. Entre os efeitos colaterais, dor, edema, eritema e descamação com intensidade variável, na maioria dos casos de intensidade leve a moderada. Alguns casos com maior intensidade.

Issa et al<sup>20</sup> estudaram as modificações histológicas e morfométricas nas pacientes citadas acima, observando aumento

estatisticamente significativo do colágeno, pela coloração picrossírius, três meses após o tratamento. Esta melhora foi mantida após 6 meses, quando houve aumento também das fibras elásticas, pela coloração orceína, que se tornaram mais finas e organizadas à histologia. Issa et al.<sup>23</sup> avaliaram, também, através de estudos imuno-histoquímicos, os substratos envolvidos na remodelação dérmica, como os colágenos I e III, as enzimas degradadoras da MEC envolvidas no fotoenvelhecimento, como as MMP 1, 3, 7, 9, 12, e também os inibidores de MMPs, como TIMP 1 e 2. Os resultados encontrados incluíram aumento estatisticamente significativo de MMP-9 após 3 meses e aumento de colágeno I estatisticamente significativo após 6 meses.

Le Pillouer-Prost e Cartier,<sup>50</sup> em revisão da literatura, observaram que a TFD apresenta alto nível de eficácia, melhora das rugas finas, tonus, rugosidade da pele, textura e remodelamento da derme. A melhor indicação é o paciente que fez exposição crônica ao sol e apresenta múltiplas ceratoses actínicas.

## CONCLUSÕES

A técnica chamada de “rejuvenescimento fotodinâmico” vem sendo discutida na literatura desde 2002.<sup>40</sup> Muitos autores descreveram os efeitos clínicos benéficos desta terapia, e os estudos sobre as modificações histológicas e imuno-histoquímicas induzidas pela TFD corroboram os achados clínicos no fotorejuvenescimento.<sup>2, 20, 23, 24</sup> Os protocolos variam quanto ao preparo da pele, quanto ao tempo de incubação e oclusão do fotossensibilizante, quanto ao número e intervalo de sessões e quanto à fonte de luz e seus parâmetros. Independentemente do protocolo utilizado, um rejuvenescimento global da pele é alcançado, com melhora da textura, pigmentação, rugas e flacidez, além da cura das ceratoses actínicas. Os pacientes que sofreram exposição crônica ao sol e apresentam pele fotodanificada com ceratose actínica são os mais indicados para esta modalidade terapêutica. ●

## REFERÊNCIAS

1. Ferolla ACJ. Estudo da pele humana fotoenvelhecida após tratamento com terapia fotodinâmica associada ao ácido 5 delta aminolevulínico tópico: avaliação imunoistoquímica, do colágeno e do tecido elástico [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
2. Issa MCA. Estudo Da Remodelação Dérmica Induzida Pela Terapia Fotodinâmica (MAL-TFD) Na Pele Fotodanificada [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2008.
3. Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 21:610-3.
4. Issa MCA, Patricia-Azulay M. Terapia Fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *Anais Bras Dermatol*. 2010; 85(4): 501-11.
5. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(3): 389-413.
6. Szeimies RM, Calzavara-Pinton P, Karrer S, Ortel B, Landthaler M. Topical photodynamic therapy in dermatology. *J Photochem Photobiol*. 1996; 36(2): 213-9.
7. Casas A, Fukuda H, Di Venosa G, Batlle A. Photosensitization and mechanism of cytotoxicity induced by the use of ALA derivatives in photodynamic therapy. *Br J Cancer*. 2001; 85(2):279-84
8. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, Taub AF, Geronemus RG, Ritvo EC, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5:140-54
9. Hurlimann, AF, Panavizzon, RG, Burg, A. Topical photodynamic treatment of skin tumours and dermatoses. *Dermatology* 1994; 3(3): 327.
10. Szeimies RM, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85(6):483-90.
11. Szeimies RM, Karrer S, Sauerwald A. Photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. *Dermatology*. 1996; 192(3):246-51.
12. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol*. 1998; 134(7):821-6.
13. Szeimies R-M, Sassy T, Landthaler M. Penetration potency of topical applied-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of basal cell carcinoma. *Photochem Photobiol*. 1994; 59(1):73-6.
14. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(2):258-62.

15. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):539-43.
16. Lee PK, Kloser AJ. Current methods for photodynamic therapy in the US: comparison of MAL/PDT and ALA/PDT. *J Drugs Dermatol*. 2013 Aug;12(8):925-30.
17. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005; 21(3):142-9.
18. Bruscino N, Rossi R, Dindelli M, Ghersetich I, Lotti T. Facial skin rejuvenation in a patient treated with photodynamic therapy for actinic keratosis. *Dermatol Ther*. 2010; 23(1):86-9.
19. Park MY, Sohn S, Lee ES, Kim YC. Photorejuvenation induced by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with actinic keratosis: a histologic analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(1):85-95.
20. Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Vieira MT, Olej B, Mandarim-de-Lacerda CA, Luiz RR, et al. Photorejuvenation with Topical Methyl Aminolevulinic acid and Red Light: A Randomized, Prospective, Clinical, Histopathologic, and Morphometric Study. *Dermatol Surg*. 2010; 36(1):39-48.
21. Shamban AT. Current and new treatments of photodamaged skin. *Facial Plast Surg*. 2009;25(5):337-46.
22. Bjerring P, Christiansen K, Troilius A, Bekhor P, de Leeuw J. Skin fluorescence controlled photodynamic photorejuvenation. *J Lasers Surg Med*. 2009; 41(5): 327-36.
23. Almeida Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Farias RE, Pureza M, Raggio Luiz R, Manela-Azulay M. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in photodamaged skin by photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2009;161(3):647-53.
24. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):150-9.
25. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications: field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(6):672-9.
26. Alster TS, Tanzi EL. Photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser irradiation for sebaceous hyperplasia. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2(5):501-4.
27. Calvazara-Pinton P, Arisi M, Sereni E, Ortel B. A critical reappraisal of off-label indications for topical photodynamic therapy with aminolevulinic acid and methylaminolevulinic acid. *Rev Recent Clin Trilas* 2010; 5 (2):112-6.
28. Bissonnette R, Tremblay J-F, Juzenas P, Boushira M, Lui H. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques. *J Invest Dermatol*. 2002; 119(1):77-83.
29. Szeimies RM, Landthaler M, Karrer S. Non-oncologic indications for ALA-PDT. *J Dermatolog Treat*. 2002(b); 13(suppl 1):S13-8.
30. Gold MH, Goldman MP. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatol Surg*. 2004; 30(8):1077-84.
31. Palm MD, Goldman MP. Safety and efficacy comparison of blue versus red light sources for photodynamic therapy using methyl aminolevulinic acid in photodamaged skin. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10 (1):53-60.
32. Sanclemente G, Correa LA, Garcia JJ, Barrera M, Villa JF, Garcia HI. Methyl aminolevulinic acid plus red light vs. placebo plus red light in the treatment of photodamaged facial skin: histopathological findings. *Exp Dermatol*. 2012;37(4):379-86.
33. Bjerring P, Clement M, Heickendorff L, Lybecker H, Kiernan M. Dermal collagen production following irradiation by dye laser and broadband light source. *J Cosmetic Laser Ther*. 2002;4(2):39-43.
34. Karrer S, Bäumler W, Abels C, Hohenleutner U, Landthaler M, Szeimies R-M. Long-pulse dye laser for photodynamic therapy: investigations in vitro and in vivo. *Lasers Surg Med*. 1999; 25(1):51-9.
35. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, Arndt KA. Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Arch Dermatol*. 2005; 141(10):1247-52.
36. Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. *J Drugs Dermatol*. 2005; 4(1):35-8.
37. Alexiades-Armenakias MR, Gernemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2003;139(10):1313-20.
38. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol Surg*. 2006;32(6):795-801.
39. Mamur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Ultrastructural changes seen after ALA – IPL photorejuvenation: a pilot study. *J Cosmetic Laser Ther*. 2005;7(1):21-4.
40. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg*. 2002 A;28(8):742-44; discussion 744.
41. Touma DJ, Gilchrist BA. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2003;22(2):124-30.
42. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462-70.
43. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging: pathogenesis, prevention, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2001; 17(4): 643-659, v-vi.
44. Chung JH, Seo JY, Choi HR, Lee MK, Youn CS, Rhie G, et al. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001; 117(5): 1218-1224.
45. Naderi-Hachtroudi L, Peters T, Brenneisen P, Meewes C, Hommel C, Razi-Wolf Z, et al. Induction of manganese superoxide dismutase in human dermal fibroblasts: a UV-B-mediated paracrine mechanism with the release of epidermal interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, and tumor necrosis factor alpha. *Arch Dermatol*. 2002; 138(11): 1473-1479.
46. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun 17;90(12):889-905.
47. Brenneisen P, Sies H, Scharffetter-Kochanek K. Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 973:31-43.
48. Karrer S, Bosserhoff AK, Weiderer P, Landthaler M, Szeimies RM. Influence of 5-aminolevulinic acid and red light on collagen metabolism of human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2003 Feb; 120(2): 325-31.
49. Friedmann DP, Goldman MP, Fabi SG, et al. Multiple sequential light and laser sources to activate aminolevulinic acid in photodamage: A retrospective study. *Cosmet Laser Ther*. 2015; 17(5): 252-8.
50. Le Pilloer-Prost A, Cartier H. Photodynamic Photorejuvenation: A Review. *Dermatol Surg* 2016;42(1): 21-30.



# Terapia fotodinâmica no Brasil: 10 anos de história

*Photodynamic therapy in Brazil: 10 years of history*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683102>

## RESUMO

A Terapia Fotodinâmica convencional, aprovada no Brasil desde 2006 para câncer de pele não melanoma, é um tratamento consagrado em todo mundo. A evolução da TFD, nos últimos 10 anos, inclui seu uso em outras indicações, sua associação às técnicas que promovem aumento da permeação do fotossensibilizante e o uso da luz do dia, em substituição à luz artificial. Esta nova modalidade, que utiliza a luz do dia, foi aprovada no Brasil em 2014 para tratamento de ceratose actínica e campo de cancerização, e apresenta a vantagem de manter a eficácia da Terapia Fotodinâmica convencional sem seus efeitos colaterais.

**Palavras-chave:** terapia fotodinâmica; luz; câncer da pele; ceratose actínica

## ABSTRACT

*Conventional Photodynamic Therapy (c-PDT), approved in Brazil since 2006 for non-melanoma skin cancer, is a well-established treatment worldwide. The evolution of PDT, in the last 10 years, includes its use in other indications, its association with techniques that promote increased photosensitizer permeation and use of daylight instead of artificial light. This new method, which uses daylight, was approved in Brazil in 2014 for the treatment of actinic keratosis and field cancerization, with the benefit of maintaining c-PDT's efficacy without adverse events.*

**Keywords:** photochemotherapy; light; skin neoplasms; keratosis, actinic

## INTRODUÇÃO

A Terapia Fotodinâmica (TFD) tópica é definida como uma reação fotoquímica utilizada para causar destruição seletiva de um tecido, através da formação de oxigênio *singlet* e de outras espécies reativas de oxigênio, que se acumulam nas células malignas e pré-malignas, produzindo efeito citotóxico. Para que ocorra essa reação, são necessários um fotossensibilizante no tecido alvo, uma fonte de luz específica para excitação do fotossensibilizante e a presença de oxigênio.<sup>1,2</sup> Os fotossensibilizantes tópicos mais utilizados são o ácido aminolenulínico (ALA) e o metilaminolevulinato (MAL) (Figura 1). Ambos são pró-drogas, e precisam ser transformados via enzimática dentro da célula em protoporfirina IX (PpIX), que é o fotossensibilizante endógeno. Para o procedimento, uma leve curetagem deve ser realizada antes da aplicação do fotossensibilizante (ALA ou MAL), que permanecerá na pele sob oclusão, antes da exposição à luz (Figura 2). Entre as fontes de luz utilizadas na Terapia Fotodinâmica convencional (TFD-c), estão disponíveis as lâmpadas de amplo espectro, diodos emissores de luz (*Light Emitting Diodes* - LED), a Luz Intensa Pulsada (LIP) e os lasers.<sup>3-5</sup>

## Artigo de revisão

### Autores:

Maria Claudia Almeida Issa<sup>1</sup>

Mariana Boechat<sup>2</sup>

Aline Cairo Fassini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professora adjunta da disciplina de dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Mestranda em dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Residente de dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

### Correspondência para:

Maria Cláudia Almeida Issa

Praia de Icaraí, 139 – 702, Icaraí  
24230-001 - Niterói – Rio de Janeiro

**E-mail:** dr.mariaissa@gmail.com

Data de recebimento: 17/08/2016

Data de aprovação: 01/09/2016

**Conflito de Interesse:** A Galderma Indústria Farmacêutica fez a doação dos medicamentos (Metvix®) para o estudo, sem nenhuma remuneração para os pesquisadores ou pacientes.

**Suporte financeiro:** Nenhum

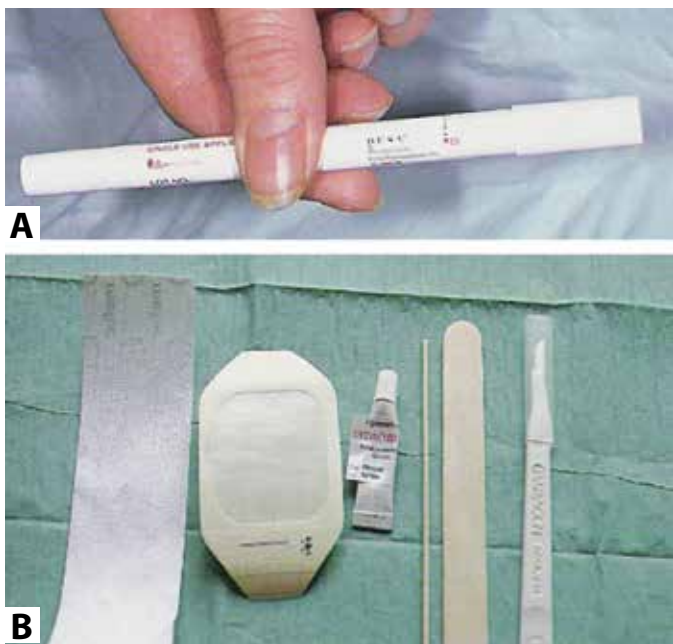


FIGURA 1: A - LEVULAN KERASTICK® DUSA; B METVIX® GALDERMA



FIGURA 2: preparo da pele para TFD convencional

A TFD-c tem sua indicação precisa para tratamento do câncer de pele não melanoma (em inglês, NMSC) e está aprovada para ceratose actínica (CA), carcinoma basocelular superficial (CBC) de baixo risco e doença de Bowen.<sup>6-8</sup> Entre as indicações *off label*,

destaca-se o tratamento do fotoenvelhecimento que foi baseado nos achados de melhora global da qualidade da pele (rugos, textura e pigmentação) durante o tratamento do campo de cancerização.<sup>9-15</sup>

Uma nova técnica que utiliza a fração de luz visível da radiação solar é chamada, em inglês, de Daylight Photodynamic Therapy (DLPDT). Diversos estudos relatam que a DLPDT tem a mesma eficácia que a TFD-c no tratamento de lesões de CA e campo de cancerização, entretanto com menos efeitos colaterais. Esta nova terapia não está indicada para tratamento de carcinomas.<sup>16-23</sup>

Mais recentemente, métodos ablativos fracionados (radiofrequência ablativa e laser de Erbium ou CO<sub>2</sub>) e microagulhamento vêm sendo usados para a aplicação transepidermica de medicamento, em inglês *transepidermal drug delivery* (TED).<sup>24-42</sup> O uso da TED é relatada para tratamento de diferentes dermatoses, e a associação com a TFD, com o objetivo de aumentar a penetração de ALA ou MAL, parece potencializar os resultados da TFD-c ou até mesmo da TFD com a luz do dia.

## HISTÓRICO

Em 1999, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o ácido 5-aminolevulínico - ALA (Levulan Kerastick®, DUSA Pharmaceuticals, Massachusetts, EUA) para ceratoses actínicas múltiplas. Em 2002, o derivado esterificado do ALA, o metilaminolevulinato -MAL (Metvix®, Galderma, Paris, França) foi aprovado na Europa para ceratoses actínicas e carcinoma basocelular. O MAL foi posteriormente aprovado nos USA em 2004 para ceratoses actínicas. Em 2006, o MAL teve sua aprovação amplamente difundida no mundo. Nesta época, foi aprovado no Brasil para ceratoses actínicas e carcinoma basocelular. Somente em 2008, o Levulan chegou ao Brasil, tendo sido distribuído por um curto período. Em 2009, o MAL também foi aprovado para doença de Bowen no nosso país. A inovação da técnica com utilização da luz do dia para ativação do MAL foi aprovada no Brasil em 2014 e na Europa em 2015.

## Terapia Fotodinâmica Convencional no tratamento do Câncer de Pele Não Melanoma

A CA apresenta alterações moleculares e genéticas semelhantes às lesões do carcinoma espinocelular (CEC), sendo considerada, por alguns autores, um carcinoma *in situ*. Outros a consideram uma lesão pré-maligna, com um índice de transformação anual em CEC entre 0,25% a 16% ao longo de 10 a 25 anos.<sup>43,44</sup> Entre os tratamentos utilizados para CA estão a criocirurgia, a eletrocoagulação, os medicamentos tópicos, a excisão cirúrgica e a TFD. Em geral, a utilização da TFD tópica para tratamento das CA apresenta índice de cura entre 73% a 100%. A TFD tem eficácia semelhante ou superior aos tratamentos convencionais, além de ser um método de fácil aplicação e rápido, com curto tempo de recuperação e excelente resultado cosmético.<sup>45-47</sup> Em um estudo realizado por Freeman e cols,<sup>48</sup> a MAL-TFD foi estatisticamente mais eficaz que um único ciclo de congelamento/ descongelamento com spray de nitrogênio líquido.

Dragieva e colaboradores<sup>49</sup> avaliaram a eficácia da TFD com MAL em pacientes transplantados. O estudo duplo cego

com 2 sessões de MAL-TFD ou placebo, com intervalo de 1 semana, foi realizado em 17 pacientes com número total de 129 lesões de CA. O estudo concluiu que o tratamento com MAL-TFD é seguro e eficaz no tratamento de CA em pacientes transplantados, podendo reduzir o risco de transformação para carcinoma escamoso invasivo.

O carcinoma basocelular (CBC) é o tumor maligno cutâneo mais comum (70%) na idade adulta. Seu tratamento deve ser escolhido de acordo com o tipo clínico, histológico, tamanho e localização do tumor. Entre as opções terapêuticas, estão a excisão cirúrgica (padrão ouro), eletrocoagulação e curetagem, a crioterapia, os imunomoduladores, os agentes citotóxicos e a radioterapia. Embora, um melhor resultado seja descrito com MAL, possivelmente pela maior lipofilicidade, maior seletividade e capacidade de penetração,<sup>50</sup> as características clínicas, histopatológicas e a agressividade do tumor são fatores importantes para a indicação correta da TFD. Dados estatísticos baseados em estudos multicêntricos, com grande número de pacientes e com duração de 5 anos de acompanhamento, revelam que a TFD com MAL-luz vermelha alcança uma taxa de cura de aproximadamente 95% no tratamento de CBC superficial, e de 73% a 94% para CBC nodular, na avaliação após 3 meses. A taxa de recidiva para CBC superficial é de aproximadamente 22%, semelhante aos tratamentos convencionais, como a crioterapia que apresenta taxa de recidiva em torno de 19%. Para CBC nodular, a longo prazo, a taxa de recidiva encontra-se próxima a 14%, comparada à recidiva de apenas 4% da cirurgia.<sup>46,51</sup>

Com relação à doença de Bowen, estudos comparativos entre MAL-TFD, crioterapia e 5-fluorouracil (5-FU) mostraram resultado cosmético superior com MAL-TFD, e taxas de cura após 24 meses de 68% para MAL-TFD, de 60% para crioterapia, e de 59% para 5-FU. A TFD-c está bem indicada para tratamento das lesões de grande diâmetro e localizadas nos membros inferiores, as quais apresentam grande dificuldade na cicatrização pós-procedimento cirúrgico ou crioterapia.<sup>51</sup>

### **Terapia Fotodinâmica convencional: indicações off-label**

A exposição à radiação ultravioleta é a principal causa de distúrbios cutâneos como queimadura solar, fotodano e câncer de pele. Os sinais visíveis da pele fotodanificada são caracterizados por rugas, textura áspera da pele, alteração de pigmentação, telangiectasias e, em alguns casos, as CA e carcinomas (CBC e CEC).<sup>14,15,52</sup> Tecnologias à base de luz (LED, LIP e Laser) de forma isolada, sem fotossensibilizante, atuam sobre as alterações pigmentares e vasculares, além de induzirem a síntese de colágeno na pele fotodanificada. Entretanto, somente a TFD, associando luz e fotossensibilizante, trata também as CA.<sup>11,53,54</sup>

Além da melhora clínica da pele fotodanificada, amplamente relatada na literatura, alguns autores descreveram modificações histológicas e imuno-histoquímicas induzidas pela TFD-c, tais como: melhor organização das fibras elásticas, aumento da densidade das fibras colágenas, aumento de metaloproteinases.<sup>14,15,55</sup>

Outras indicações *off label* incluem o tratamento de acne inflamatória, verrugas virais, leishmaniose, necrobiose lipóidica,

granuloma anular, micose fungóide e doença de Paget extra-mamário.<sup>24,25</sup> Para todas essas indicações, os mecanismos de ação são muito pouco esclarecidos e os resultados variáveis. Portanto a TFD não deve ser considerada a primeira escolha, e deve ser indicada em casos precisos.

### **Aplicação Transepidérmica de Medicamento Associada à Terapia Fotodinâmica Convencional**

TED é uma nova modalidade terapêutica em Dermatologia utilizada para aumentar a penetração de medicamentos através das camadas mais superficiais da pele. Na literatura, técnicas antigas e com mecanismos pouco esclarecidos são citadas com o objetivo de transpor essa barreira cutânea em diferentes profundidades, incluindo iontoforese, eletroporação e ondas fotomecânicas.<sup>(37-42)</sup> O uso de ultrassom (US) para administração transepidérmica de diferentes moléculas, como insulina, manitol, glicose, heparina, morfina, cafeína e lidocaína<sup>56</sup>, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, foi descrito na literatura.<sup>57,58</sup> Estudos mais recentes sobre TED relatam o uso de métodos ablativos para a permeação de medicamento no tratamento de diversas doenças dermatológicas, como ceratose actínica, cicatrizes hipertróficas, estrias e alopecia areata.<sup>59,60</sup>

Através de métodos ablativos fracionados (radiofrequência ablativa, laser de Erbium e CO<sub>2</sub>) e de microagulhamento (Figura 3), micro-perfurações permeiam os medicamentos aplicados topicamente na superfície da pele, ultrapassando sua principal barreira cutânea, o estrato córneo.<sup>24-31</sup> Fukui e cols<sup>25</sup> relataram a associação de laser de CO<sub>2</sub> fracionado à TFD-c para tratamento de câncer de pele não melanoma, doença de Paget extra-mamária e poroceratose. Kassuga e Issa<sup>61</sup> relataram os efeitos clínicos da TFD-c isolada comparada à associação de TFD com RF ablativa fracionada. Revelaram que, mesmo reduzindo o tempo de incubação do agente fotossensibilizante (MAL) de 3 horas para 1 hora, essa associação foi mais eficaz na redução do número de lesões de CA nos antebraços do que a TFD isolada. Além da melhora das CA, houve melhora da textura e pigmentação de toda área tratada, com melhor rejuvenescimento do lado tratado por radiofrequência (RF) associada à TFD.

A técnica de microagulhamento para TED associado à TFD também vem sendo relatada. No mercado, estão disponíveis algumas marcas de *roller* para microagulhamento por rolagem na superfície cutânea, bem como as canetas motorizadas com agulhas descartáveis para agulhamento tipo carimbo. Torezan e cols<sup>36</sup> compararam a TFD-c com a TFD associada ao uso de microagulhas. Não foi evidenciado aumento da eficácia da TFD associada ao microagulhamento com relação ao número de CAs. Entretanto, esta associação proporcionou melhora na qualidade global da pele, com diminuição da hiperpigmentação e da flacidez, além de reduzir rugas profundas.

### **Terapia Fotodinâmica com a Luz do Dia**

A TFD com a luz do dia vem sendo estudada na Europa e Austrália nos últimos anos, e foi aprovada no Brasil em 2014, com o objetivo de diminuir efeitos colaterais e o tempo de preparo da TFD-c, mantendo sua eficácia no tratamento de CA

e campo de cancerização. Não existem estudos que indiquem o uso de DLPDT para carcinomas.<sup>18-23</sup>

Para a realização da TFD com luz do dia, toda a pele exposta deve ser coberta por protetor solar químico puro, sem bloqueadores físicos. Desta forma, será permitida apenas ação da luz visível sobre a pele, mantendo-se a proteção contra a irradiação ultravioleta.<sup>18</sup> Após aproximadamente 15 minutos, procede-se à curetagem superficial com uma cureta dermatológica. Em caso de discreto sangramento, deve-se realizar compressão com gaze antes da aplicação do fotossensibilizante MAL, que não deve ser ocluído. O paciente deve ser exposto à luz do dia em até 30 minutos. Essa exposição deve ser realizada por um período de 2 horas (Figura 4). Para o tratamento de toda face, a quantidade de 1g de MAL (meio tubo) é o suficiente em cada sessão.

A TFD com luz do dia não deve ser realizada em dia de chuva ou em dias com nuvens escuras que possam atrapalhar a claridade da luz. Entretanto, pode ser realizada em outra condição climática, como com a presença de nuvens claras. Em países de clima frio, a temperatura deve ser adequada ao conforto do paciente e não deve ser menor que 10° C, para que não haja interferência na produção da PpIX durante o período de exposição solar. Eficácias semelhantes foram alcançadas a despeito de tempo nublado ou ensolarado em estudos que avaliaram o tratamento de ceratoses actínicas, em diferentes países, com diferentes latitudes e altitudes, incluindo o Brasil.<sup>18-20</sup> No Brasil, a média de luminosidade emitida em todos os meses do ano e em todas as regiões, do Norte ao Sul, foi semelhante à luminosidade dos estudos australianos, o que nos dá a informação de que a DLPDT terá a mesma eficácia em todo território nacional.

A TFD com luz do dia proporciona uma excelente tolerabilidade do paciente, o qual relata mínima dor ou ausência da dor durante o procedimento. Este fato pode ser explicado pelo fato de que, na TFD-c, existe uma grande formação de PpIX durante a oclusão do MAL na área tratada durante 3 horas antes da exposição à luz LED, com subsequente grande excitação da PpIX e produção de radicais livres. Em contrapartida, na TFD com luz do dia, o tempo de incubação do MAL é de no máximo

30 minutos, sem oclusão, antes da exposição à luz do dia. Desta forma, ocorre excitação e degradação da PpIX durante toda exposição à luz, com produção gradual da resposta fotoquímica neste período e consequente redução da intensidade da resposta inflamatória (dor, eritema e edema).<sup>19-22</sup>

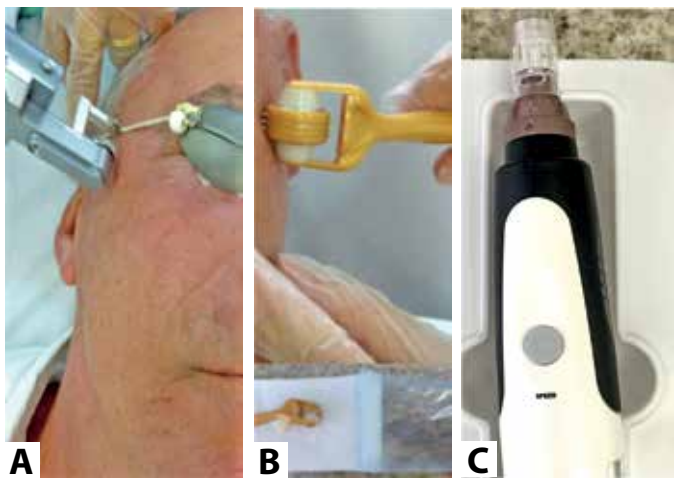
#### Aplicação transepidérmica de medicamento associada à Terapia Fotodinâmica com a Luz do Dia

A resposta clínica da CA e do campo de cancerização à DLPDT é semelhante a resposta clínica à TFD-c com luz artificial.<sup>20,21</sup> Entretanto, a melhora dos outros aspectos da pele fotodanificada, como rugas, pigmentação e flacidez, parecem ser menos evidentes quando comparados à TFD-c. Este fato, provavelmente, se deve à menor resposta inflamatória induzida pela luz visível do espectro de radiação solar sobre a protoporfirina IX, formada simultaneamente ao período de exposição à luz do dia.

Baseado nos estudos sobre TED associado à TFD-c,<sup>36,61</sup> acreditamos que a associação TED com TFD e luz do dia também possa trazer benefícios ao tratamento global da pele fotodanificada, com melhora não apenas das lesões de ceratose actínica, mas também da textura, rugas e pigmentação da pele. Casos pilotos, realizados por nós, mostram esta nova possibilidade terapêutica, associando a TFD com luz do dia a técnicas de TED no rejuvenescimento global da pele (ver artigo X publicado nesta revista).

#### CONCLUSÃO

A TFD tópica é uma ferramenta muito útil para a Dermatologia em todo o mundo, e está aprovada no Brasil desde 2006 para tratamento do câncer de pele não melanoma. Neste período, a técnica sofreu inovações e novas indicações que são baseadas em estudos internacionais e nacionais. Atualmente, uma nova modalidade de TFD que usa a luz do dia também está aprovada em nosso país, trazendo benefícios, como o tratamento de grande área, de forma prática e eficaz, com tempo curto de recuperação e sem efeitos colaterais. A associação de técnicas para aumentar a permeação do fotossensibilizante é um assunto muito recente e parece complementar os benefícios da TFD-c e da TFD com a luz do dia. ●



**FIGURA 3:** Métodos para aplicação transepidérmica de medicamento (MAL); **A** - Laser de CO<sub>2</sub> fracionado; **B** - Microagulhamento com roller; **C** - Microagulhamento com caneta



**FIGURA 4:** Preparo da pele para Terapia Fotodinâmica com Luz do Dia; **A** - Curetagem superficial da lesão (ceratose actínica); **B** - Aplicação de filtro solar químico puro



## REFERÊNCIAS

1. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic Therapy In Dermatology. *J Am Dermatol* 2000; 42 (3): 389-413.
2. Allison RR, Mota HC, Sibata CH. Clinical PD/PDT in North America. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2004;1(4):263-77.
3. Kurwa HA, Barlow RJ. The role of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24(3): 143-8.
4. Morton CA. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer—and more?. *Arch Dermatol*. 2004;140(1):116-20.
5. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Dermatol*. 2010;85(4):501-11.
6. Varma S, Wilson H, Kurwa HA, Gambles B, Charman C, Pearse AD, et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large field incoherent light source. *Br J Dermatol*. 2001; 144(3): 567-74.
7. Peng Q, Soler AM, Warloe T, Nesland JM, Giercksky KE. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B: Biol*. 2001; 62(3): 140-5.
8. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl-5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. *Br J Dermatol*. 2001; 145(3): 467-71.
9. Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology: A review. *Lasers Surg Med*. 2003;32(2):78-87.
10. Avram DK, Goldman MP. Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(1 Suppl):S36-39.
11. Nestor MS. Combination therapy in clinical and cosmetic dermatology: the marriage of device and drug. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(5 Suppl):S4-11.
12. Touma DJ, Gilchrist BA. Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2003; 22(2):124-130.
13. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, Bridges TM, Biron JA. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatol Surg*. 2006; 32(6):795-801; discussion 801-793.
14. Almeida Issa MC, Piñeiro-Maceira J, Farias RE, Pureza M, Raggio Luiz R, Manela-Azulay M. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in photodamaged skin by photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2009; 161 (3): 647-53.
15. Issa MCA, Piñeiro-Maceira J, Vieira MTC, Olej B, Mandarim-de-Lacerda CA, Luiz RR, et al. Photorejuvenation with Topical Methyl Aminolevulinic acid and Red Light: A Randomized, Prospective, Clinical, Histopathologic, and Morphometric Study. *Dermatol Surg*. 2010;36(1):39-48.
16. Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy in Private Practice in Switzerland: Gain Without Pain. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92(6):652-3.
17. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gertschen MJ, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(6): 673-9.
18. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinic acid for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1718-23.
19. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight PDT with methyl aminolevulinic acid cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014; 171(5): 1164-71.
20. Lacour J. Results of 2 randomised, controlled, phase III studies with Daylight- PDT in Australia and Europe. *Euro-PDT 14th Annual Congress; April 4th-5th, 2014; Nice, France*.
21. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses – a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158(4): 740-6.
22. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolevulinic acid and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2009; 160(6):1308-14.
23. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized, multicenter study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011; 164(5):1083-90.
24. Yoo KH, Kim BJ, Kim MN. Enhanced efficacy of photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinic acid in recalcitrant periungual warts after ablative carbon dioxide fractional laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 2009; 35(12):1927-32.
25. Fukui T, Watanabe D, Tamada Y, Matsumoto Y. Photodynamic therapy following carbon dioxide laser enhances efficacy in the treatment of extramammary Paget's disease. *Acta Derm Venereol* 2009;89(2):150-4.
26. Letada PR, Shumaker PR, Ueberlhoer NS. Demonstration of protoporphyrin IX (PpIX) localized to areas of palmar skin injected with 5 aminolevulinic acid (ALA) and pre-treated with a fractionated CO2 laser prior to topically applied ALA. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010;7(2):120-2.
27. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO2 laser-assisted drug delivery. *Laser Surg Med*. 2010;42(2):113-22.
28. Shen SC, Lee WR, Fang YP, Hu CH, Fang JY. In vitro percutaneous absorption and in vivo protoporphyrin IX accumulation in skin and tumors after topical 5-aminolevulinic acid application with enhancement using an Erbium:YAG laser. *J Pharm Sci*. 2006; 95(4):929-38.
29. Stumpp OF, Welch AJ, Milner TE, Neev J. Enhancement of transepidermal skin clearing agent delivery using a 980 nm diode laser. *Lasers Surg Med*. 2005;37(4):278-85.
30. Fang JY, Lee WR, Shen SC, Fang YP, Hu CH. Enhancement of topical 5-aminolevulinic acid delivery by Erbium:YAG laser and microdermoabrasion: a comparison of iontophoresis and electroporation. *Br J Dermatol*. 2004 ;151(1): 132-40.
31. Wang KF, Fang JY, Hu CH, Lee WR. Erbium:YAG laser pretreatment accelerates the response of Bowen's disease treated by topical 5-fluorouracil. *Dermatol Surg*. 2004; 30(3): 441-5.
32. McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles for gene and drug delivery. *Annu Rev Biomed Eng*. 2000; 2: 289-313.
33. Henry S, McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci*. 1998; 87(8): 922-5.

34. Donnelly RF, Morrow DI, McCarron PA, Woolfson AD, Morrissey A, Juzenas P, et al. Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. *J Control Release*. 2008;129(3):154-62.
35. Mikolajewska P1, Donnelly RF, Garland MJ, Morrow DI, Singh TR, Iani V, et al. Microneedle pre-treatment of human skin improves 5-aminolevulinic acid (ALA)- and 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL)-induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. *Pharm Res*. 2010;27(10):2213-20.
36. Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA Jr, Festa-Neto C, Szeimies RM. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg*. 2013;39(8):1197-201.
37. Curdy C, Kalia YN, Guy RH. Non-invasive assessment of the effects of iontophoresis on human skin in vivo. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53:769-77.
38. Li GL, van der Geest R, Chanet L, van Zanten E, Danhof M, Bouwstra JA. In vitro iontophoresis of R-apomorphine across human stratum corneum. Structure-transport relationship of penetration enhancement. *J Control Release*. 2002;84(1-2):49-57.
39. Prausnitz MR. A practical assessment of transdermal drug delivery by skin electroporation. *Adv Drug Delivery Rev*. 1999;35(1):61-76.
40. Vanbever R, Preat V. In vivo efficacy and safety of electroporation. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999;35(1):77-88.
41. Lee S, Kollias N, McAuliffe DJ, Flotte TJ, Doukas AG. Topical drug delivery in humans with a single photomechanical wave. *Pharm Res*. 1999;16(11):1717-21.
42. Lee S, McAuliffe DJ, Kollias N, Flotte TJ, Doukas AG. Permeabilization and recovery of the stratum corneum in vivo: the synergy of photomechanical waves and sodium lauryl sulfate. *Lasers Surg Med*. 2001;29(2):145-50.
43. Malvehy, J. A new vision of actinic keratosis beyond visible clinical lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 1:3-8.
44. Erlendsson AM, Egekvist H, Lorentzen HF, Philipsen PA, Stausbøl-Grøn B., Stender IM, et al. Actinic keratosis: a cross-sectional study of disease characteristics and treatment patterns in Danish dermatology clinics. *International Journal of Dermatology*, 55(3): 309–16.
45. Goldman M, Atkin D. ALA/PDT in the treatment of actinic keratosis: spot versus confluent therapy. *J Cosmet Laser Ther*. 2003;5(2):107–110.
46. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: An international consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(1):125–43.
47. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol*. 1998;134(7):821-6.
48. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat*. 2003;14(2):99-106.
49. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):196-200.
50. Szeimies RM. Methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy for basal cell carcinoma. *Dermatol Clin*. 2007;25(1):89-94.
51. Lehmann P. Methyl aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):793-801.
52. Cesarini JP, Michel L, Maurette JM, Adhoute H, Bejot M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(4):182-9.
53. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg*. 2002;28(8):742-744; discussion 744.
54. Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. *J Drugs Dermatol*. 2005;4(1):35-38.
55. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):150-9.
56. Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. *Drug Discov Today* 2004;9(15):670-6.
57. Tachibana K, Tachibana S. Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration. *J Pharm Pharmacol* 1991;43(4):270-1.
58. Sintov AC, Krymberk I, Daniel D, Hannan T, Sohn Z, Levin G. Radiofrequency-driven skin microchanneling as a new way for electrically assisted transdermal delivery of hydrophilic drugs. *J Control Release* 2003;89(2):311-20.
59. Issa MCA, Kassuga LEBP, Chevrant NS, Pires, MTF. Topical delivery of triamcinolone via skin pretreated with ablative radiofrequency: a new method in hypertrophic scar treatment. *Int J Dermatol*. 2012. 52(3): 367-70.
60. Issa MC, Pires M, Silveira P, Xavier de Brito E, Sasajima C. Transepidermal drug delivery: a new treatment option for areata alopecia? *J Cosmet Laser Ther*. 2015;17(1):37-40.
61. Kassuga LEBP, Issa MCA, Chevrant NS. Aplicação transepidérmica de medicamento associado a terapia fotodinâmica no tratamento de ceratoses actínicas. *Surg Cosmet Dermatol*. 2012;4(1):89-92.



# Aplicação transepidermica de medicamento na terapia fotodinâmica com a luz do dia para o tratamento da pele fotodanificada: estudo piloto

*Transepidermal drug delivery in daylight photodynamic therapy in the treatment of photodamaged skin: a pilot study*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683104>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Terapia Fotodinâmica com a luz do dia é uma modalidade terapêutica recente para ceratoses actínicas e campo de cancerização. A associação de técnicas à TFD para aplicação transepidermica do fotossensibilizante é uma nova opção para tratamento da pele fotodanificada com ceratose actínica.

**OBJETIVO:** Avaliar a eficácia clínica e os efeitos colaterais do tratamento da pele fotodanificada através da aplicação transepidermica de medicamentos e TFD com luz do dia.

**MÉTODOS:** Sete pacientes fototipos II e III, 60-73 anos, com pele fotodanificada, com e sem ceratoses actínicas foram submetidos à associação de métodos (laser de CO<sub>2</sub>, micro-abrasão ou microagulhamento) e TFD com a luz do dia. Foram realizadas duas sessões com intervalo de duas semanas. O MAL foi aplicado após a micro-abrasão e após o laser de CO<sub>2</sub>, entretanto antes do micro-agulhamento. Todos os pacientes foram expostos à luz do dia por um período de 2 horas. Avaliações clínicas foram realizadas antes, 15 dias e três meses após tratamento.

**RESULTADOS:** O Laser de CO<sub>2</sub> associado à DLPDT foi mais eficaz na melhora global da pele (textura, pigmentação e rugas). O micro-agulhamento associado à DLPDT foi eficaz na melhora da textura e da pigmentação. A micro-abrasão se mostrou eficaz quando associada ao microagulhamento. Excelente melhora das lesões de ceratose actínica foi alcançada com todas as associações de técnicas. Os efeitos colaterais foram transitórios e mais intensos com a associação de Laser de CO<sub>2</sub>.

**CONCLUSÕES:** A associação de TED à DLPDT foi eficaz no tratamento da pele fotodanificada e segura em todas os protocolos.

**Palavras-chave:** terapia fotodinâmica; fotossensibilizante; luz; ceratose actínica; fotoenvelhecimento

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Daylight photodynamic therapy (PDT) is a recent therapeutic modality for actinic keratoses and field cancerization. The association of techniques to PDT for transepidermal delivery of the photosensitizer is a new option for the treatment of photodamaged skin with actinic keratosis.

**OBJECTIVE:** To evaluate the clinical efficacy and the adverse events of photodamaged skin treatment through the transepidermal drug delivery and daylight-PDT.

**METHODS:** Seven patients with phototype II and III, aged 60-73 years, with photodamaged skin, with and without actinic keratoses, were submitted to the association of methods (CO<sub>2</sub> laser, micro-abrasion or microneedling) and daylight-PDT. Two sessions were performed with two weeks intervals. MAL was applied after micro-abrasion and after CO<sub>2</sub> laser, but before the micro-needling. All patients were exposed to daylight for a period of 2 hours. Clinical evaluations were performed before, 15 days and three months after treatment.

**RESULTS:** CO<sub>2</sub> laser associated with daylight-PDT was more effective in overall improvement of the skin (texture, pigmentation and wrinkles). Microneedling associated with daylight-PDT was effective in improving texture and pigmentation. Micro-abrasion proved to be effective when combined with microneedling. Excellent improvement of actinic keratosis lesions was achieved with all associations of techniques. Adverse events were transient and more intense with the association of CO<sub>2</sub> Laser.

**CONCLUSION:** Association of TDD with daylight-PDT was effective in the treatment of photodamaged skin and safe in all protocols.

**Keywords:** photodynamic therapy, photosensitizer, light, actinic keratosis, photoaging.

## Artigo orinal

### Autores:

Maria Claudia Almeida Issa<sup>1</sup>

Mariana Boechat<sup>2</sup>

Aline Cairo Fassini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professora adjunta da disciplina de dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Mestranda em dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Residente de dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

### Correspondência para:

Maria Cláudia Almeida Issa

Praia de Icaraí, 139 – 702, Icaraí

24230-001 - Niterói – Rio de J

aneiro

**E-mail:** dr.mariaissa@gmail.com

Data de recebimento: 17/08/2016

Data de aprovação: 01/09/2016

Trabalho realizado em clínica privada – Niterói (RJ), Brasil.

**Conflito de Interesse:** A Galderma Indústria Farmacêutica fez a doação dos medicamentos (metvix) para o estudo, sem nenhuma remuneração para os pesquisadores ou pacientes.

**Suporte financeiro:** Nenhum

## INTRODUÇÃO

A exposição solar crônica aumenta a incidência do câncer de pele não-melanoma, incluindo as ceratoses actínicas (QA), carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. É também responsável pelo fotoenvelhecimento da pele, observado clinicamente por rugas, eritema, aspereza, telangiectasias e pigmentação irregular.<sup>1</sup> Entre as opções para tratamento da pele fotodanificada com QA, a terapia fotodinâmica convencional (TFD-c) se destaca por sua alta eficácia e excelente resultado cosmético. Alguns fatores, como os efeitos colaterais (dor, eritema e edema), o tempo de incubação de 3 horas do metilaminolevulinato (MAL) sob curativo oclusivo e a necessidade da lâmpada artificial para a iluminação, podem ser limitantes para pacientes e médicos.<sup>2,3</sup>

Nos últimos anos, estudos relatam a eficácia de uma nova técnica, com o mesmo princípio da TFD-c, mas utilizando a luz do dia como fonte de luz (fração de luz visível do sol). A TFD com luz do dia (do inglês, *Daylight Photodynamic Therapy* - DLPDT) é muito bem tolerada pelo paciente. A dor durante a iluminação é ausente ou discreta, e a reação cutânea no período pós procedimento, como eritema e edema, são mínimos.<sup>4-11</sup>

Os protocolos de tratamento da forma convencional e com a luz do dia diferem em vários aspectos (Tabela 1). Na TFD-c, o MAL deve ser aplicado na pele previamente curetada, e mantido sob oclusão por um período de 3 horas. Após este período de incubação, a pele é exposta a uma fonte de luz artificial (LED vermelha) por aproximadamente 10 minutos, equivalendo a uma dose de 37J/cm<sup>2</sup>. Na DLPDT, o MAL é aplicado sem oclusão sobre a área previamente curetada e com o filtro solar químico. O paciente deve ser exposto à luz do dia, em até 30 minutos, permanecendo por um período de 2 horas. A DLPDT minimiza as desvantagens da TFD-c, e mantém sua eficácia no tratamento das ceratoses actínicas e campo de cancerização.<sup>4-11</sup>

Independentemente do tipo de luz utilizada, artificial ou luz do dia, continua sendo um limitante da técnica a penetração do fotossensibilizante através da camada córnea na área da pele a ser tratada. Dessa forma, uma nova possibilidade para a TFD é a associação de técnicas que possam aumentar a penetração do fotossensibilizante. Esta nova modalidade terapêutica é chamada de aplicação transepidérmica de medicamentos (em inglês, *trans-epidermal drug delivery* - TED). Dentre as técnicas mais recentes descritas para a realização do TED estão o micro-agulhame-

to<sup>12-14</sup> e os métodos ablativos fracionados, como radiofrequência ablativa fracionada e os lasers de CO<sub>2</sub> e Erbium.<sup>15-19</sup> O micro-agulhamento atua "empurrando" o medicamento através das perfurações causadas durante seu rolamento sobre a superfície cutânea. Os métodos ablativos fracionados promovem a produção de canais dentro da epiderme até derme papilar, dependendo dos parâmetros utilizados, que permeiam as substâncias aplicadas topicamente. A microdermoabrasão colabora com a curetagem simples por remover as camadas mais superficiais da epiderme.

Diversos estudos relatam a associação de métodos ablativos fracionados como um método potencializador da eficácia da TFD-c.<sup>20-24</sup> É citado, ainda, que essa resposta clínica potencializada pela associação de TED com TFD-c pode ser alcançada mesmo com a redução do tempo de incubação do MAL para uma hora.<sup>15</sup> A associação de TED com DLPDT, entretanto, ainda é pouco relatada na literatura. A eficácia da associação de laser de CO<sub>2</sub> com DLPDT para tratamento das ceratoses actínicas em pacientes transplantados foi relatada recentemente por Togsverd-Bo et cols em 2015.<sup>25</sup>

A partir dos dados recentes da literatura, propusemos este estudo piloto, que tem o objetivo de avaliar clinicamente as modificações induzidas por essa associação (TED + DLPDT), comparando diferentes protocolos e técnicas.

## METODOLOGIA

### DESENHO DO ESTUDO

Um estudo piloto prospectivo não randomizado foi realizado com 7 pacientes de ambos os sexos, fototipos II e III, idade entre 60-73 anos, apresentando pele fotodanificada da face e colo (graus III e IV de Glogau), com e sem ceratoses actínicas. Foram excluídos pacientes tabagistas, gestantes, portadores de fotossensibilidade, neoplasias malignas, collagenoses, infecção localizada ou sistêmica, imunodepressão ou em uso de substâncias fotossensibilizantes. Os pacientes foram fotografados e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo. O procedimento foi realizado na clínica privada da pesquisadora, que permitiu o uso do laser de CO<sub>2</sub> de sua propriedade (I-Pixel CO<sub>2</sub> - Alma Lasers, Cesaréia, Israel), o aparelho de peeling de cristal (da empresa Pan Eletronic, Rio de Janeiro, Brasil), e doou os *rollers* de micro-agulhamento (Doctor roller-

Tabela 1: Diferenças entre TFD convencional e TFD com luz do dia

|                                        | TFD-c                                         | DLPDT                                     |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| PREPARO                                | Curetagem                                     | Curetagem + Filtro solar químico          |
| INCUBAÇÃO DO FOTOSSENSIBILIZANTE (MAL) | 3 horas<br>Sob oclusão                        | Máximo de 30 minutos<br>Sem oclusão       |
| FONTE DE LUZ                           | Artificial<br>(diodos emissores de luz - LED) | Luz do dia (fração de luz visível do sol) |
| TEMPO DE EXPOSIÇÃO À FONTE DE LUZ      | Aproximadamente 10 minutos                    | 2 horas                                   |

2,5 mm, da empresa Moohan Enterprise Ltd, Gwangju, Coréia do Sul). O MAL foi doado pela Galderma Indústria Farmacêutica. Não houve gasto financeiro dos pacientes, exceto pelo transporte. Não houve nenhuma remuneração aos pesquisadores envolvidos.

O tratamento consistiu na realização de uma ou duas sessões de MAL-TFD com luz do dia, com intervalo de duas semanas, associadas às técnicas para aplicação transepidérmica de MAL (micro-abrasão com cristal de óxido de alumínio *-peeling* de cristal; micro-agulhamento; e laser ablativo fracionado de CO<sub>2</sub>). Em alguns casos, cosmeceúticos, como a vitamina C e despigmentantes (Skineuticals, L'Oréal, Paris, França) foram associados ao MAL para o *drug delivery*. Após cada sessão, os pacientes foram orientados a utilizar creme cicatrizante com dex-pantenol (3x/dia por 7 dias) e protetor solar FPS 50 (Actínica®-Galderma, Paris, França). Foi realizada a profilaxia com antiviral (aciclovir) com dose plena por cinco dias em todos os pacientes submetidos ao laser e ao microagulhamento. A aplicação do filtro solar foi o primeiro passo do protocolo, antes de todos os procedimentos, exceto nos casos em que foi usada a micro-abrasão com *peeling* de cristal.

O fotossensibilizante utilizado foi o MAL a 16% em creme (Metvix®, GALDERMA, Paris, França) na quantidade de 1 grama por sessão (face ou colo) em todos os pacientes. Entretanto, a ordem de aplicação variou de acordo com o método de TED utilizado. Desta forma, o MAL foi aplicado após a micro-abrasão e após o laser de CO<sub>2</sub>, porém foi aplicado antes do micro-agulhamento. Em um único paciente, duas técnicas de TED foram usadas na mesma área em uma sessão. Neste caso, o MAL foi aplicado após a micro-abrasão e antes do micro-agulhamento. Em todas as situações, entretanto, o MAL foi aplicado depois do filtro solar.

Todos os pacientes foram expostos à luz do dia em até 30 minutos da aplicação do MAL, permanecendo por um período de 2 horas (ambiente aberto e claro) antes de retornar ao consultório para a limpeza da pele com SF 0,9%, reaplicação do filtro solar e avaliação clínica dos efeitos imediatos.

## TÉCNICAS PARA APLICAÇÃO TRANSEPIDÉRMICA DE MEDICAMENTOS

1. Micro-abrasão com óxido de alumínio (*peeling* de cristal): Foram realizadas várias passadas em diferentes direções (vertical, horizontal e oblíqua) até atingir eritema homogêneo de toda a área, antes da curetagem simples e da aplicação do MAL.
2. Micro-agulhamento: O *roller* de agulhas de 2,5 mm foi usado imediatamente após a aplicação do fotossensibilizante MAL. Foram realizadas múltiplas passadas em várias direções (tipo asterisco), sem causar sangramento.
3. Laser ablativo fracionado de CO<sub>2</sub>: Foi aplicado após a curetagem das lesões, e imediatamente antes da aplicação do MAL, com os seguintes parâ-

metros: 60 Watts de potência, fluência de 20 mJ/pixel, espaçamento de 3 mm entre os pixels, com única passada em toda área, utilizando uma ponteira tipo *roller*.

## AValiação CLÍNICA

Os pacientes foram acompanhados por um período de 3 meses para a avaliação da taxa de cura das ceratoses actínicas e do grau de melhora global da pele (textura, rugas e pigmentação). As avaliações foram realizadas antes, após 15 dias da primeira sessão e 3 meses após o tratamento.

A análise da textura (aspereza), cor (pigmentação) e rugas foi realizada através de parâmetros qualitativos, utilizando a escala de envelhecimento de Glogau. O grau de melhora foi avaliado seguindo a escala quartil descrita por Alster e colaboradores<sup>26</sup>, a qual considera melhora mínima (<25%); moderada (25%-50%); significativa (51-75%), e excelente (>75%).

A avaliação de melhora das lesões de ceratose actínica foi realizada por parâmetro quantitativo (contagem das lesões), e também qualitativo de acordo com os graus de espessura (graus 1, 2 e 3).

Os efeitos colaterais (dor, eritema e edema) foram avaliados por uma escala de intensidade variando de ausente, discreto, moderado e intenso, nos períodos imediatamente após o procedimento e duas horas após a exposição à luz do dia.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1:

**ID:** Masculino, 70 anos, fototipo III (Tabela 2).

**Ceratoses actínicas:** 3 lesões de QA, grau II (2 do lado direito, uma delas hiperocrômica; e 1 do lado esquerdo).

**Grau de envelhecimento:** Tipo III de Glogau.

**Procedimento: face:** Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO<sub>2</sub> na hemiface direita e ao micro-agulhamento na hemiface esquerda (Figura 1).

**Pós imediato:** Lado tratado em associação com o laser de CO<sub>2</sub> (direito): dor moderada; eritema moderado; edema discreto. Lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo): dor discreta; eritema discreto; edema ausente (Tabela 3).

**Pós 2 horas:** Lado tratado em associação com o laser de CO<sub>2</sub> (direito): dor discreta; eritema moderado; edema discreto. Lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo): dor ausente; eritema discreto; edema ausente (Figura 2). (Tabela 3).

**Pós 15 dias:** Lado tratado em associação com o laser de CO<sub>2</sub> (direito): houve melhora moderada da textura; ausência de melhora das rugas e pigmentação; e 50% de cura clínica das lesões de ceratose actínica. Lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo): houve melhora mínima da textura; ausência de melhora das rugas e da pigmentação; e 100% de cura clínica das ceratoses actínicas (Tabela 4).

**Resultados após 3 meses:** No lado tratado em associação com o CO<sub>2</sub> (direito), houve melhora significativa da textura, melhora mínima das rugas e da pigmentação (Figura 3). A taxa de cura das QA foi de 50%, sem melhora da lesão hiperocrômica. No lado tratado em associação com o micro-agulhamento (esquerdo), houve melhora moderada da textura. Sem melhora das rugas ou da pigmentação. Cura da lesão de QA (Tabela 5).

Tabela 2: Dados demográficos e classificação das lesões

| PACIENTE | IDADE | SEXO | LOCAL | FOTOTIPO | CERATOSES ACTÍNICAS<br>Nº/ÁREA | GRAU/ÁREA                   |
|----------|-------|------|-------|----------|--------------------------------|-----------------------------|
| 1        | 70    | M    | FACE  | III      | 3 (2D e 1E)                    | II (*)                      |
| 2        | 73    | M    | FACE  | III      | 6 (6D)                         | I- 3 lesões<br>II- 3 lesões |
| 3        | 73    | F    | FACE  | II       | 0                              | 0                           |
| 4        | 60    | F    | FACE  | III      | 2 (1D e 1E)                    | II                          |
| 5        | 70    | F    | COLO  | II       | 8 (5D e 3E)                    | II                          |
| 6        | 72    | F    | FACE  | III      | 5 (5D)                         | II                          |
| 7        | 54    | F    | FACE  | III      | 15 (9D e 6E)                   | II                          |

Legenda: \*: 1 lesão hipercrômica. D: direita. E: esquerda.



**FIGURA 1:** Caso 1: Procedimento: lado direito com laser de CO<sub>2</sub> antes da aplicação do MAL. Lado esquerdo aplicação do MAL antes do micro-agulhamento

Tabela 3: Avaliações clínicas após sessão 1

| c | SEXO | IDADE | ÁREA TRATADA | PROCEDIMENTO APLICADO PRIMEIRA SESSÃO |                                                       | 15 DIAS APÓS PRIMEIRA SESSÃO |             |               |                                             |               |             |               |                   |
|---|------|-------|--------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|---------------|---------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------------|
|   |      |       |              |                                       |                                                       | LADO DIREITO                 |             |               |                                             | LADO ESQUERDO |             |               |                   |
|   |      |       |              |                                       |                                                       | Textura                      | Ruga        | Pigmentação   | Ceratose actínica                           | Textura       | Ruga        | Pigmentação   | Ceratose actínica |
| 1 | M    | 70    | FACE         | CO <sub>2</sub> + MAL                 | ROLLER + MAL                                          | moderada                     | sem melhora | sem melhora   | 50% cura clínica                            | mínima        | sem melhora | sem melhora   | 100% cura clínica |
| 2 | M    | 73    | FACE         | ROLLER + MAL                          | ROLLER + MAL COM DISPIGMENTANTE E VITAMINA C          | mínima                       | mínima      | mínima        | 33,4% cura clínica<br>66,6% melhora de grau | mínima        | mínima      | moderada      | não se aplica     |
| 3 | F    | 73    | FACE         | CO <sub>2</sub> + MAL                 | CO <sub>2</sub> + MAL COM DISPIGMENTANTE E VITAMINA C | moderada                     | mínima      | mínima        | não se aplica                               | mínima        | mínima      | moderada      | não se aplica     |
| 4 | F    | 60    | FACE         | CO <sub>2</sub> + MAL                 | CO <sub>2</sub> + MAL                                 | mínima melhora               | sem         | não se aplica | 100% cura clínica                           | mínima        | sem melhora | não se aplica | 100% cura clínica |
| 5 | F    | 70    | COLO         | CO <sub>2</sub> + MAL                 | CO <sub>2</sub> + MAL                                 | moderada                     | mínima      | moderada      | 60% cura clínica<br>40% melhora de grau     | moderada      | mínima      | moderada      | 100% cura clínica |
| 6 | F    | 72    | FACE         | CRISTAL + MAL                         | CRISTAL + MAL                                         | moderada                     | mínima      | mínima        | 80% cura                                    | moderada      | mínima      | mínima        | não se aplica     |
| 7 | F    | 54    | FACE         | CRISTAL + MAL + ROLLER                | CRISTAL + MAL + ROLLER                                | moderada                     | mínima      | não se aplica | 77,7% cura                                  | moderada      | mínima      | não se aplica | 66,6% cura        |

Legenda: \*:Avaliação da melhora segundo a escala de Tina Alster, que considera melhora mínima (<25%); moderada (25%-50%); significativa (51-75%), e excelente (>75%)



**FIGURA 2:** Caso 1: Comparação do eritema após 2 horas de exposição à luz lado direito (laser CO<sub>2</sub> + DLPDT) e lado esquerdo (micro-agulhamento + DLPDT).

### Caso 2:

**ID:** Masculino, 73 anos, fototipo III (Tabela 2).

**Ceratose actínicas:** 6 lesões de QA na hemiface direita, 3 de grau II e 3 de grau III. **Grau de envelhecimento:** Tipo III de Glogau.

**Procedimento: face:** Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao micro-agulhamento em ambas as hemifaces. Na hemiface direita, foi utilizado MAL isoladamente, e na hemiface esquerda, MAL associado à despigmentante e vitamina C.

**Pós imediato:** Dor moderada; eritema discreto; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 2 horas:** Dor ausente; eritema discreto; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 15 dias:** No lado tratado em associação com o micro-agulhamento e MAL (direito), houve melhora mínima da textura, rugas e pigmentação; 33,4% de cura clínica e 66,6% de melhora do grau das ceratose actínicas. No lado tratado em associação com o micro-agulhamento e MAL + despigmentantes com vitamina C (esquerdo), houve melhora mínima da textura e das rugas; e melhora moderada da pigmentação. (Tabela 4).



Tabela 4: Avaliações clínicas após sessão 2

| c | SEXO | IDADE | ÁREA TRATADA | PROCEDIMENTO APLICADO SEGUNDA SESSÃO |                                                       | 3 MESES APÓS SEGUNDA SESSÃO DE TED + DLPDT |        |               |                                             |               |             |               |                   |
|---|------|-------|--------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------|---------------|---------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------------|
|   |      |       |              | LADO DIREITO                         | LADO ESQUERDO                                         | LADO DIREITO                               |        |               |                                             | LADO ESQUERDO |             |               |                   |
|   |      |       |              |                                      |                                                       | Textura                                    | Ruga   | Pigmentação   | Ceratose actínica                           | Textura       | Ruga        | Pigmentação   | Ceratose actínica |
| 1 | M    | 70    | FACE         | CO <sub>2</sub> + MAL                | ROLLER + MAL                                          | 51-75%                                     | 1-25%  | 1-25%         | 50% cura clínica                            | 26-50%        | sem melhora | sem melhora   | 100% cura clínica |
| 2 | M    | 73    | FACE         | ROLLER + MAL                         | ROLLER + MAL COM DESPIGMENTANTE E VITAMINA C          | 51-75%                                     | 1-25%  | 1-25%         | 83,3% cura clínica<br>16,7% melhora de grau | 51-75%        | 1-25%       | 26-50%        | não se aplica     |
| 3 | F    | 73    | FACE         | CO <sub>2</sub> + MAL                | CO <sub>2</sub> + MAL COM DESPIGMENTANTE E VITAMINA C | 51-75%                                     | 51-75% | 26-50%        | não se aplica                               | 51-75%        | 51-75%      | 51-75%        | não se aplica     |
| 4 | F    | 60    | FACE         | CO <sub>2</sub> + MAL                | CO <sub>2</sub> + MAL                                 | 26-50%                                     | 1-25%  | não se aplica | 100% cura clínica                           | 26-50%        | 1-25%       | não se aplica | 100% cura clínica |
| 5 | F    | 70    | COLO         | CO <sub>2</sub> + MAL                | CO <sub>2</sub> + MAL                                 | 51-75%                                     | 26-50% | 26-50%        | 80% cura + 20% melhora                      | 51-75%        | 26-50%      | 26-50%        | 100% cura clínica |
| 6 | F    | 72    | FACE         | NÃO SE APLICA                        | NÃO SE APLICA                                         | 26-50%                                     | 1-25%  | 1-25%         | 100% cura clínica                           | 26-50%        | 1-25%       | 1-25%         | não se aplica     |
| 7 | F    | 54    | FACE         | NÃO SE APLICA                        | NÃO DE APLICA                                         | 51-75%                                     | 51-75% | não se aplica | 88,8% cura+ 11,2% melhora                   | 51-75%        | 51-75%      | não se aplica | 100%              |

Obs: Nos casos 6 e 7: Avaliação após 3 meses da realização de uma única sessão de tratamento nestes pacientes



**FIGURA 3:** Caso 1: Melhora das rugas finas após 2 sessões DLPDT associado ao laser de CO<sub>2</sub>

**Resultados após 3 meses:** No lado tratado em associação com o micro-agulhamento e MAL (direito), houve melhora significativa da textura, melhora mínima das rugas e da pigmentação. A taxa de cura das QA foi de 83,3%, com 16,7% na redução do grau de III para II (Figura 4). No lado tratado em as-

sociação com o micro-agulhamento e MAL + despigmentantes com vitamina C (esquerdo), (Figura 5), houve melhora significativa da textura; melhora mínima das rugas; melhora moderada da pigmentação (Tabela 5).

### Caso 3:

**ID: Feminina, 73 anos, fototipo III** (Tabela 2).

**Ceratoses actínicas:** ausente.

**Grau de envelhecimento:** Tipo III de Glogau.

**Procedimento: face:** Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO<sub>2</sub> em ambas as hemifaces. Na hemiface direita, o MAL foi aplicado isoladamente, e na hemiface esquerda, o MAL foi associado à despigmentante + vitamina C.

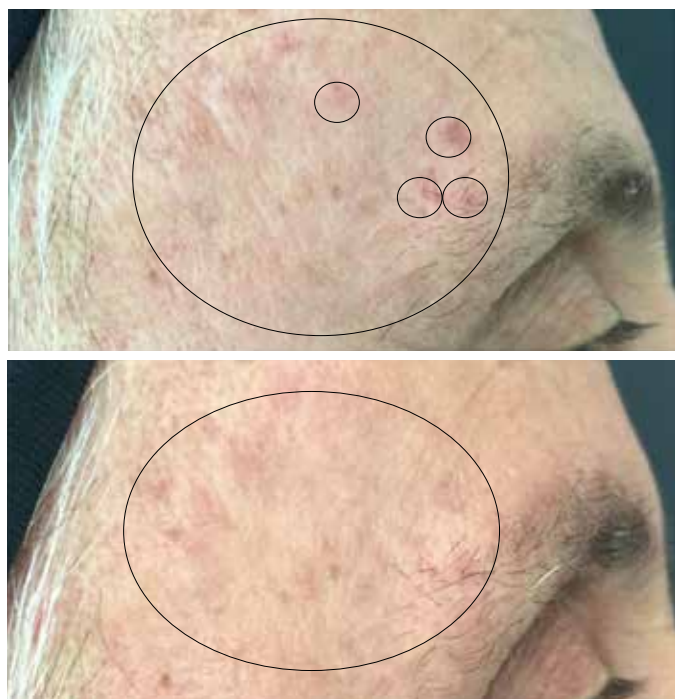
**Pós imediato:** Dor e eritema intensos e edema moderado em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 2 horas:** Dor ausente; edema discreto; eritema moderado em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 15 dias:** No lado tratado em associação com o CO<sub>2</sub> e MAL (direito), houve melhora moderada da textura; e melhora mínima das rugas e da pigmentação. No lado tratado em associação com o CO<sub>2</sub> e MAL + despigmentante + vitamina C (es-

Tabela 5: Avaliação clínica dos efeitos colaterais

| PACIENTE | PROCEDIMENTO APLICADO          |                                             | PÓS IMEDIATO |          |          |               |          |          | PÓS 2 HORAS  |          |          |               |          |          |
|----------|--------------------------------|---------------------------------------------|--------------|----------|----------|---------------|----------|----------|--------------|----------|----------|---------------|----------|----------|
|          | PRIMEIRA SESSÃO                |                                             |              |          |          |               |          |          |              |          |          |               |          |          |
|          | Lado direito                   | Lado esquerdo                               | Lado direito |          |          | Lado esquerdo |          |          | Lado direito |          |          | Lado esquerdo |          |          |
|          |                                |                                             | Dor          | Eritema  | Edema    | Dor           | Eritema  | Edema    | Dor          | Eritema  | Edema    | Dor           | Eritema  | Edema    |
| 1        | CO2 + MAL                      | ROLLER + MAL                                | moderada     | moderado | discreto | discreta      | discreto | ausente  | discreta     | moderado | discreto | ausente       | discreto | ausente  |
| 2        | ROLLER + MAL                   | ROLLER + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C | moderada     | discreto | ausente  | moderada      | discreto | ausente  | ausente      | discreto | ausente  | ausente       | discreto | ausente  |
| 3        | CO2 + MAL                      | CO2 + MAL COM DISPGMENTANTE E VITAMINA C    | intensa      | intenso  | moderado | intensa       | intenso  | moderado | ausente      | moderado | discreto | ausente       | moderado | discreto |
| 4        | CO2 + MAL                      | CO2 + MAL                                   | moderada     | discreto | discreto | moderada      | discreto | discreto | discreta     | moderado | discreto | discreta      | moderado | discreto |
| 5        | CO2 + MAL                      | CO2 + MAL                                   | moderada     | discreto | discreto | moderada      | discreto | discreto | discreta     | moderado | discreto | discreta      | moderado | discreto |
| 6        | Crystal peeling + MAL          |                                             | discreto     | discreto | ausente  | discreto      | discreto | ausente  | discreto     | discreto | ausente  | discreto      | discreto | ausente  |
| 7        | Crystal peeling + MAL + Roller |                                             | moderada     | intenso  | moderado | moderada      | intenso  | moderado | moderada     | intenso  | moderado | moderada      | intenso  | moderado |



**FIGURA 4:** Caso 2: Melhora das ceratoses actínicas após 2 sessões de micro-agulhamento associado à DLPDT

querdo), houve melhora moderada da textura; melhora mínima das rugas e da pigmentação. (Tabela 4).

**Resultados após 3 meses:** No lado tratado em associação com o CO<sub>2</sub> e MAL (direito), houve melhora significativa da textura e das rugas, com melhora moderada da pigmentação. No lado tratado em associação com o CO<sub>2</sub> e MAL + despigmentante + vitamina C (esquerdo), (Figura 6), houve melhora significativa da textura, rugas e pigmentação (Tabela 5).

#### Caso 4:

**ID:** Feminina, 60 anos, fototipo III (Tabela 2).

**Ceratoses actínicas:** 2 lesões de QA, grau II (1 do lado direito e 1 do lado esquerdo). **Grau de envelhecimento:** Tipo IV de Glogau.

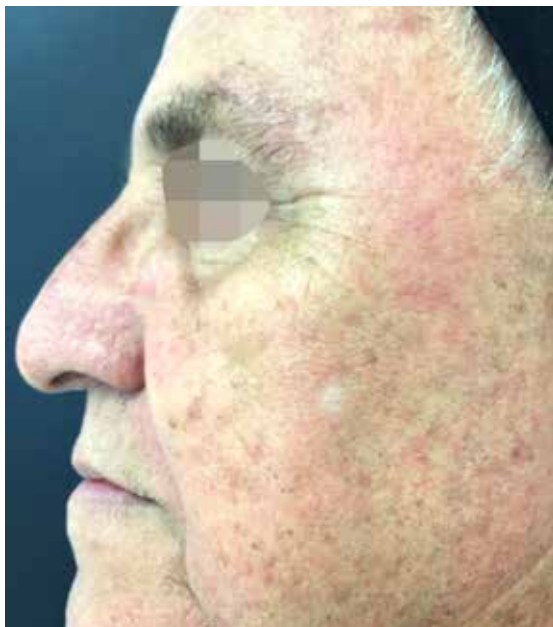
**Procedimento: face:** Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO<sub>2</sub> em ambas as hemifaces.

**Pós imediato:** Dor moderada; eritema discreto; edema discreto, em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 2 horas:** Dor discreta; eritema moderado; edema discreto, em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 15 dias:** Houve melhora mínima da textura; não houve melhora das rugas e da pigmentação; e 100% de cura clínica das ceratoses actínicas, em ambos os lados (Tabela 4).

**Resultados após 3 meses:** Melhora moderada da textura, melhora mínima das rugas. A taxa de cura das QA foi de 100% em ambos os lados (Tabela 5).



**FIGURA 5:** Caso 2: Melhora da textura e pigmentação após 2 sessões de micro-agulhamento associado à DLPDT (MAL + despigmentante e vit C)

**FIGURA 6:** Caso 3: Melhora da textura, rugas e pigmentação após 2 sessões de laser CO<sub>2</sub> associado à DLPDT (MAL + despigmentante com vit C).

#### Caso 5:

**ID:** Feminina, 70 anos, fototipo II (Tabela 2).

**Ceratoses actínicas:** 8 lesões de QA, grau II (5 do lado direito e 3 do lado esquerdo). **Grau de envelhecimento:** Tipo III de Glogau.

**Procedimento: colo:** Duas sessões de MAL-DLPDT associado ao laser ablativo fracionado de CO<sub>2</sub> em ambos os lados do colo (dividido por uma linha imaginária entre a fúrcula esternal e o processo xifóide).

**Pós imediato:** Dor moderada; eritema discreto; edema

discreto em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 2 horas:** Dor discreta; eritema moderado; edema discreto em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 15 dias:** No lado direito, houve melhora moderada da textura e da pigmentação; e melhora mínima das rugas; com 60% de cura clínica e 40% de melhora do grau das ceratoses actínicas. No lado esquerdo, houve melhora moderada da textura e da pigmentação; e melhora mínima das rugas; com 100% de cura clínica das ceratoses actínicas. (Tabela 4).





**FIGURA 7:** Caso 5: Melhora da textura, rugas, pigmentação, ceratoses actínicas após 2 sessões de laser CO<sub>2</sub> + DLPDT.

**Resultados após 3 meses:** Melhora significativa da textura, melhora moderada das rugas e pigmentação em ambos os lados (Figura 7). A taxa de cura das QA foi de 80%, com melhora de 20% na redução do grau das ceratoses (II para I) no lado direito. No lado esquerdo, taxa de cura de 100% (Tabela 5).

#### Caso 6:

**ID:** Feminina, 72 anos, fototipo III (Tabela 2).

**Ceratoses actínicas:** 5 lesões de QA, grau II, lado direito.

**Grau de envelhecimento:** Tipo III de Glogau.

**Procedimento: face:** Uma única sessão de MAL-DLPDT associado à micro-abrasão (*peeling* de cristal) em ambas as hemifaces.

**Pós imediato:** Dor e eritema discretos; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 2 horas:** Dor e eritema discretos; edema ausente em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 15 dias:** Houve melhora moderada da textura; e melhora mínima das rugas e da pigmentação em ambos os lados.



**FIGURAS 8 E 9:** – Caso 7: Melhora global da textura, pigmentação, rugas e ceratoses actínicas, após associação de micro-abrasão e micro-agulhamento com DLPDT

No lado direito, houve 80% de cura clínica e 20% de melhora do grau das ceratoses actínicas. (Tabela 4).

**Resultados após 3 meses:** Melhora moderada da textura, melhora mínima das rugas e da pigmentação. A taxa de cura das QA foi de 100% (Tabela 5).

#### Caso 7:

**ID:** Feminina, 54 anos, fototipo III (Tabela 2).

**Ceratoses actínicas:** 15 lesões de QA, grau II (9 lado direito e 6 lado esquerdo).

**Grau de envelhecimento:** Tipo III de Glogau.

**Procedimento: face:** Uma única sessão de MAL-DLPDT associado à micro-abrasão (*peeling* de cristal) + micro-agulhamento em ambas as hemifaces.

**Pós imediato:** Dor e edema moderados; eritema intenso em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 2 horas:** Dor e edema moderados; eritema intenso em ambos os lados. (Tabela 3).

**Pós 15 dias:** Em ambas hemifaces, houve melhora modera-

da da textura; e melhora mínima das rugas. No lado direito, houve 77,7% de cura clínica e 22,3% de melhora do grau das ceratoses actínicas. No lado esquerdo, houve 66,6% de cura clínica e 33,4% de melhora do grau das ceratoses actínicas (Tabela 4).

**Resultados após 3 meses:** Melhora significativa da textura e das rugas em ambos os lados (Figuras 8 e 9). A taxa de cura das QA foi de 88,8% no lado direito, com melhora do grau das ceratoses (II para I) em 11,2%. No lado esquerdo, a taxa de cura da ceratoses foi de 100% (Tabela 5).

## RESULTADOS

O Laser de CO<sub>2</sub> associado à DLPDT foi mais eficaz na melhora global da pele, principalmente na melhora das rugas, quando comparado ao micro-agulhamento. O micro-agulhamento associado à DLPDT se mostrou eficiente na melhora da textura e da pigmentação, principalmente quando associado aos cosmeceúticos despigmentantes. A associação de duas técnicas para TED (micro-abrasão com micro-agulhamento) combinado à DLPDT foi mais eficaz na melhora da textura, da pigmentação e das rugas quando comparado ao uso das técnicas de forma isolada. Excelente melhora das lesões de ceratose actínica foi alcançada com todas as associações de técnicas para TED e DLPDT.

Entre os efeitos colaterais, a dor, o eritema e o edema foram observados em quase todos os pacientes. Entretanto, esses efeitos foram observados com maior intensidade (moderado a intenso) nos protocolos onde foi associado o Laser de CO<sub>2</sub>. Os efeitos colaterais foram discretos a moderados com o uso de micro-abrasão ou microagulhamento. No caso onde associamos duas técnicas, micro-abrasão e microagulhamento à DLPDT, o eritema, o edema e a dor foram mais intensos.

## DISCUSSÃO

Diversos estudos já evidenciaram o aumento da eficácia da TFD convencional, no tratamento das ceratoses actínicas e campo de cancerização, quando associado a métodos para au-

mentar a permeação do fotossensibilizante.<sup>22-24</sup> Entretanto, faltam estudos sobre a associação de técnicas para TED com a TFD usando a luz do dia. Este estudo piloto é o primeiro a ser realizado no Brasil com o objetivo de avaliar técnicas de TED com DLPDT.

Na literatura internacional, Togsverd-Bo e colaboradores<sup>25</sup> compararam a eficácia da DLPDT isolada com a DLPDT associada ao uso de laser ablativo fracionado de CO<sub>2</sub> no tratamento de ceratoses actínicas em pacientes transplantados. No nosso estudo, avaliamos a associação de DLPDT com laser de CO<sub>2</sub> e, também, com micro-agulhamento e micro-abrasão no tratamento da pele fotodanificada com e sem ceratose actínica em pacientes imunocompetentes. Togsverd-Bo e colaboradores<sup>25</sup> relataram eritema e edema mais intenso na área tratada com DLPDT associado ao laser após o procedimento, sem alterações da pigmentação a longo prazo. Nos nossos casos, também, observamos discreto aumento do eritema e edema imediatamente após tratamento com laser e, também, após a exposição à luz do dia, que foram transitórios, não levando à pigmentação pós inflamatória. Observamos também melhora global da pele (textura, rugas finas e pigmentação) de intensidade variável, de acordo as outras técnicas (laser e não laser) associadas ao DLPDT. A resposta clínica foi mais evidente em associação com laser de CO<sub>2</sub> e quando associamos DLPDT à micro-abrasão com micro-agulhamento. Resposta pouco melhor da pigmentação quando associamos despigmentantes e vitamina C ao MAL tanto antes do micro-agulhamento, quanto após o laser de CO<sub>2</sub>.

## CONCLUSÃO

Baseado na metodologia utilizada, podemos dizer que a associação de métodos como Laser de CO<sub>2</sub>, micro-abrasão e microagulhamento à DLPDT mostrou ser eficaz no tratamento da pele fotodanificada, com melhora das ceratoses actínicas, da textura, da pigmentação e das rugas. A associação de TED e DLPDT foi segura em todas os protocolos usados. ●

## REFERÊNCIAS

1. Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Dermatol*. 2010;85 (4):501-511.
2. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic Therapy In Dermatology. *J Am Dermatol* 2000; 42 (3): 389-413.
3. Morton CA. Photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol*. 2004;140(1): 116-120.
4. Braathen LR. Daylight Photodynamic Therapy in Private Practice in Switzerland: Gain Without Pain. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92(6):652-3.
5. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: a European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 (9):1718-23.
6. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerrietsen MJ, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(6): 673-9.



7. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014; 171(5): 1164–1171.
8. Lacour J. Results of 2 randomised, controlled, phase III studies with Daylight- PDT in Australia and Europe. Euro-PDT 14th Annual Congress; April 4th–5th, 2014; Nice, France.
9. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses – a randomized, controlled study. *Br J Dermatol*. 2008; 158(4): 740–6.
10. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2009; 160(6):1308–14.
11. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized, multicenter study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1083–90.
12. Donnelly RF, Morrow DI, McCarron PA, Woolfson AD, Morrissey A, Juzenas P, et al. Microneedle-mediated intradermal delivery of 5-aminolevulinic acid: potential for enhanced topical photodynamic therapy. *J Control Release*. 2008;129 (3):154-62.
13. Mikolajewska P, Donnelly RF, Garland MJ, Morrow DI, Singh TR, Iani V, et al. Microneedle pre-treatment of human skin improves 5-aminolevulinic acid (ALA)- and 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL)-induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. *Pharm Res*. 2010;27(10):2213-20.
14. Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA Jr, Festa-Neto C, Szeimies RM. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg*. 2013;39(8):1197-201.
15. Kassuga LEBP, Issa MCA, Chevrant NS. Transepidermal application of medication combined with photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3 (4):89-92.
16. Letada PR, Shumaker PR, Uebelhoer NS. Demonstration of protoporphyrin IX (PpIX) localized to area of palmar skin injected with 5 aminolevulinic acid (ALA) and pre-treated with a fractionated CO2 laser prior to topically applied ALA. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010; 7(2):120-2.
17. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO2 laser-assisted drug delivery. *Laser Surg Med*. 2010; 42(2):113-22.
18. Shen SC, Lee WR, Fang YP, Hu CH, Fang JY. In vitro percutaneous absorption and in vivo protoporphyrin IX accumulation in skin and tumors after topical 5-aminolevulinic acid application with enhancement using an Erbium:YAG laser. *J Pharm Sci*. 2006; 95(4):929-38.
19. Fang JY, Shen SC, Lee WR, Fang YP, Hu CH. Enhancement of topical 5-aminolevulinic acid delivery by Erbium:YAG laser and microdermoabrasion: a comparison of iontophoresis and electroporation. *Br J Dermatol*. 2004 Jul; 151(1):132-40.
20. Yoo KH, Kim BJ, Kim MN. Enhanced efficacy of photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinic acid in recalcitrant periungual warts after ablative carbon dioxide fractional laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 2009; 35(12):1927-32.
21. Fukui T, Watanabe D, Tamada Y, Matsumoto Y. Photodynamic therapy following carbon dioxide laser enhances efficacy in the treatment of extramammary Paget's disease. *Acta Derm Venereol* 2009;89(2):150-4.
22. Song HS, Jung SE, Jang YH, Kang HY, Lee E, Kim YC. Fractional carbon dioxide laser-assisted photodynamic therapy for patients with actinic keratosis. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed* 2015; 31(6): 296–301.
23. Jang YH, Lee DJ, Shin J, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Photodynamic therapy with ablative carbon dioxide fractional laser in treatment of actinic keratosis. *Ann Dermatol Vol*. 2013; 25(4): 417-22.
24. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Haedersdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2012; 166(6): 1262–9.
25. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, Taudorf EH, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 172 (2): 467-74.
26. Alster TS, Tanzi EL, Welsh EC. Photorejuvenation of facial skin with topical 20% of 5- aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split face comparison study. *J Drugs Dermatol* 2005;4(1):35-8.

## Artigo orinal

### Autores:

Letícia Abel Penedo de Moura<sup>1</sup>  
Jane Marcy Neffá Pinto<sup>2</sup>  
Marcelo de Souza Teixeira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doutora em ciência dos alimentos pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ) e nutricionista formada pela Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ) e professora adjunta titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Residente em dermatologia na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

### Correspondência para:

Letícia Abel Penedo  
Rua Juiz Alberto Nader 61/605  
24370-020 – Niterói – RJ  
E-mail: leticiapenedonutri@gmail.com

Data de recebimento: 12/08/2015

Data de aprovação: 02/06/2016

Trabalho realizado na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum

# Uso oral de lingonberry (*Vaccinium vitis idaea* L.) como alternativa do tratamento de melasma em mulheres adultas

*Oral use of lingonberry (Vaccinium vitis idaea L.) as an alternative for the treatment of melasma in adult women*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016677>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Melasma é hiperpigmentação crônica da pele, caracterizada por manchas acastanhadas irregulares distribuídas em áreas expostas ao sol, frequente nas mulheres brasileiras. Devido ao envolvimento facial, causa impacto na aparência, desconforto psicossocial e emocional, o que afeta a qualidade de vida das pacientes.

**OBJETIVO:** Mediante estudo clínico duplo-cego, longitudinal, comparativo e monocêntrico comparou-se a qualidade de vida e a intensidade de pigmentação do melasma, em mulheres, antes e 60 dias após o uso oral do extrato de Lingonberry (*Vaccinium vitis idaea* L.) em associação ao protetor solar, como único tratamento tópico.

**MÉTODOS:** Por meio do questionário Melasma Quality of Life Scale investigou-se a influência da presença do melasma na qualidade de vida das voluntárias, antes e após 60 dias de uso oral do extrato de lingonberry (*vaccinium vitis*) em associação ao protetor solar tópico e em pacientes que apenas usaram o protetor solar. Fotografias dermatoscópicas comparativas e padronizadas das lesões tiveram a intensidade da pigmentação avaliada por um programa de análise de densidade óptica.

**RESULTADOS:** A avaliação do questionário Melasma Quality of Life Scale indicou redução do desconforto causado pela patologia após o uso do fitoterápico em associação ao fotoprotetor, o que não aconteceu no grupo que usou apenas o fotoprotetor. A análise da densidade de pigmentação nas fotografias demonstrou redução significativa do grau de pigmentação após o uso do fitoterápico, bem como nenhuma alteração no grupo-controle.

**CONCLUSÕES:** O uso de lingonberry pode contribuir no tratamento do melasma facial.

**Palavras-chave:** melasma; fitoterapia; pigmentação da pele

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Melasma is a chronic hyperpigmentation of the skin, characterized by irregular brownish spots distributed in areas exposed to the sun, common in Brazilian women. Due to facial involvement, it impacts on appearance, causing psychosocial and emotional discomfort, thus affecting patients' quality of life.

**OBJECTIVE:** A double-blind, longitudinal, comparative and monocentric clinical study was conducted comparing the quality of life and the pigmentation intensity of melasma in women before and 60 days after oral use of Lingonberry (*Vaccinium vitis idaea* L.) extract in association with sunscreen as the only topical treatment.

**METHODS:** The study investigated the influence of the presence of melasma on the quality of life of volunteers before and after 60 days of oral use of lingonberry extract (*Vaccinium vitis idaea* L.) in combination with topical sunscreen and in patients who just wore sunscreen through the Melasma Quality of Life Scale. Comparative and standardized dermatoscopic photographs of the lesions had the intensity of the pigmentation evaluated by an optical density analysis program.

**Results:** Evaluation of the Melasma Quality of Life Scale indicated a reduction of the discomfort caused by the pathology after the use of the phytotherapeutic drug in association with the sunscreen, which did not occur in the group that used the sunscreen alone. The analysis of the pigmentation density in the photographs showed a significant reduction in the degree of pigmentation after the use of phytotherapeutic drug, as well as no alterations in the control group.

**Conclusion:** The use of lingonberry may contribute to the treatment of facial melasma.

**Keywords:** melasma; phytotherapy; skin pigmentation

## INTRODUÇÃO

A pele é a característica fenotípica mais visível do ser humano, e sua coloração, um de seus fatores mais variáveis. É restrito o conhecimento sobre as bases genéticas, evolutivas e os aspectos culturais relacionados ao estabelecimento dos níveis de cor da pele humana.<sup>1</sup>

A pigmentação da pele e dos cabelos, em humanos, é dependente da atividade melanogênica nas células produtoras de melanina, bem como do tamanho, número, composição e distribuição de partículas do citoplasma dos melanócitos, denominadas melanossomas, além da natureza química da melanina que elas contêm.<sup>1</sup>

Melasma é melanodermia comum, caracterizada por manchas em áreas expostas a radiações UV, com pigmentação acastanhada de diferentes intensidades, que acomete, principalmente, mulheres adultas (30 a 55 anos) em idade fértil.<sup>2</sup>

O nome melasma deriva do grego *melas*, que significa negro. Também conhecido como cloasma, igualmente derivado do grego *cloazein*: estar esverdeado. A denominação melasma constitui, portanto, designação mais adequada para a doença.<sup>3</sup>

A etiopatogenia do melasma ainda não é completamente elucidada; sabe-se, entretanto, que diversos fatores estão envolvidos na expansão ou em seu surgimento. São observados períodos de redução parcial durante o inverno e períodos de exacerbação durante o verão, podendo as lesões surgirem abruptamente em decorrência da exposição solar intensa ou de forma gradual, pela exposição constante.

Uma das teorias mais aceitas para o aparecimento dessa discromia é a de que a radiação ultravioleta cause a peroxidação dos lipídios da membrana celular, com consequente formação de radicais livres, os quais estimulam os melanócitos a produzir melanina excessivamente, gerando, assim, hiperpigmentação cutânea.<sup>4</sup> A influência hormonal na etiopatogenia do melasma é estruturada pela elevada frequência da presença em gestantes, em usuárias de anticoncepcional oral e nas mulheres em terapia de reposição hormonal.<sup>4</sup>

Trata-se de doença dermatológica diagnosticada ao exame clínico, que apresenta cronicidade característica, com recidivas frequentes e grande refratariedade aos tratamentos existentes.<sup>5</sup>

Não existe consenso sobre a classificação clínica do melasma. Na face, onde é mais frequente, são reconhecidos dois principais padrões: centrofacial, acometendo as regiões central da fronte, supralabial e mentoniana; e malar, que acomete as regiões zigomáticas. Alguns autores acrescentam ainda um terceiro padrão, menos frequente, denominado mandibular.<sup>5</sup>

O melasma pode ser classificado como transitório ou persistente. Quando os estímulos são interrompidos por um ano e o melasma desaparece, é classificado como transitório; se não desaparecer, é do tipo persistente, tendo como fator causal a radiação solar, entre outros.<sup>5</sup>

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia, em 2006 o Brasil tinha 57.343 casos de melasma de face diagnosticados; as melanodermias constituem o terceiro grupo de doenças dermatológicas no Brasil.<sup>6</sup>

Por surgir principalmente na face, o melasma incomoda o

paciente, afetando de forma negativa seu bem-estar psicológico e emocional, gerando portanto impacto negativo na qualidade de vida, o que com frequência o leva a procurar o dermatologista.<sup>7</sup>

Assim, surgiu a necessidade do desenvolvimento de um questionário padronizado e validado para a avaliação da qualidade de vida desses pacientes. O MELASQoL (Melasma Quality of Life Scale) é instrumento que abrange três situações afetadas pela dermatose: vida social, recreação/lazer e bem-estar emocional.<sup>8,9</sup> No Brasil, o questionário foi traduzido para a língua portuguesa em 2006 (MELASQoL-BP), seguindo as normas da Organização Mundial de Saúde.<sup>10</sup> Investigou-se a resposta ao MelasQoL de 300 pacientes de ambos os sexos, de diferentes regiões demográficas; entre as respostas, 65% dos pacientes reportaram desconforto com o melasma facial, 55% sentiam frustrações, e 57% envergonhavam-se do aspecto manchado da pele.<sup>11</sup>

O tratamento do melasma é frequentemente insatisfatório, pela grande recorrência das lesões e pela ausência de alternativas para clareamento definitivo. Dos tratamentos tópicos, a hidroquinona é considerada a droga mais eficiente, apesar de seus efeitos adversos – dermatite de contato irritante ou alérgica, hipopigmentação, e hiperpigmentação pós-inflamatória.<sup>12</sup>

Estudos clínicos controlados indicam fotoproteção e uso de clareadores tópicos e/ou orais como as principais medidas de tratamento.<sup>10,13</sup> Substâncias vegetais com funções antioxidantes têm sido difundidas como úteis no tratamento do melasma.

*Vaccinium vitis-idaea*, comumente chamado de amora alpina ou arando-vermelho, é um pequeno arbusto verde da família *Ericaceae* que produz fruto comestível pequeno igual à ervilha. A sua alta capacidade antioxidante do refletida por seu alto valor Orac (capacidade de absorbância do radical oxigênio) de 16.000, indica o grande potencial do extrato deste vegetal em atuar contra os radicais livres no organismo humano.<sup>14</sup>

Este estudo visou à investigação dessa substância no controle de melasma, em mulheres brasileiras.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo clínico duplo-cego, longitudinal, comparativo, monocêntrico, aprovado por Comitê Universitário de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal Fluminense, no qual foram investigadas 42 voluntárias, portadoras de melasma facial e idade entre 30 e 55 anos.

Foram selecionadas pacientes no período de março e abril de 2015, com queixa clínica de melasma, acompanhadas no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro.

Todas as participantes atenderam aos seguintes critérios de inclusão: presença de melasma facial, em mulheres com idade entre 30 e 55 anos, sem tratamento despigmentante tópico ou oral por no mínimo seis meses, que concordaram com a divulgação científica de suas fotografias. Foram excluídas do projeto gestantes ou lactantes, portadoras de dermatoses ativas na área a ser tratada; que utilizaram, nos 30 dias anteriores ao estudo, produtos à base de hidroquinona, vitamina C, ácido azelaico, ácido kójico, ácido fítico, ácido glicólico, anti-inflamatórios e deriva-

dos retinoides.

Após terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, as 42 voluntárias foram divididas de forma randômica entre o grupo-controle (21), que fez uso somente do bloqueador solar Photoprot® FPS 100 (Biolab, São Paulo, Brasil) em toda a superfície da face, três vezes ao dia, de acordo com orientação do fabricante; e o grupo fitoterápico (21), cujas pacientes usaram bloqueador solar em associação com o fitoterápico *lingonberry* (*vaccinium vitis idaeae*) por 60 dias, tempo de duração do estudo. Na visita inicial, as voluntárias foram avaliadas clinicamente e submetidas a registro fotográfico de suas manchas pelo dermatoscópio não polarizado Medicam 800 FotoFinder (FotoFinder Systems GmbH, Aichner, Birnbach, Germany). As imagens dermatoscópicas foram captadas com aumento de 20 x de magnitude.

O impacto que o melasma causava à qualidade de vida foi avaliado por meio do MELASQoL (Melasma Quality of Life scale), versão em português validada por Cestari et al.<sup>15</sup> no início e no final do estudo.

Sessenta dias após o primeiro registro fotográfico das manchas, as voluntárias retornaram ao ambulatório de dermatologia, para o registro de controle. Nessa visita, além de responder ao questionário MELASQoL, as voluntárias avaliaram o efeito do protocolo proposto nas manchas utilizando os seguintes parâmetros: 0 → piorou; 1 → estável; 2 → melhorou; 3 → melhorou muito. As imagens geradas pelo FotoFinder foram avaliadas por dois médicos dermatologistas com as mesmas opções de respostas das avaliações das voluntárias (0 → piorou; 1 → estável; 2 → melhorou; 3 → melhorou muito).<sup>16</sup>

As fotografias foram analisadas pelo programa de análise de densidade óptica Scion Image Software, Version 4.03, (Scion Corporation, MD, USA). As áreas escuras (melasma) da pele fotografada foram quantificadas, assim como a área não pigmenta-

da adjacente, seguindo-se a subtração dos valores aferidos, com o objetivo de eliminar a variação da intensidade de coloração da pele no comparativo das manchas entre as voluntárias.<sup>17</sup>

Para investigar a influência do estudo na qualidade de vida das voluntárias, as respostas ao questionário MELASQoL, antes e após o tratamento, foram analisadas pelo teste t-pareado. Para as análises das densidades ópticas das manchas, antes e após o tratamento, em cada grupo e entre os grupos, foi utilizado o teste Anova com teste posterior de Tukey. O nível de significância estatística foi estabelecido como  $p < 0,05$ . O programa utilizado para a análise dos dados foi o Prism 6.

## RESULTADOS

Todas voluntárias do estudo relataram presença de manchas por melasma há mais de dois anos. Entre as 42 voluntárias, 38 (grupo-controle: 18; grupo fitoterápico: 20) concluíram o estudo; quatro o abandonaram por motivos pessoais.

A análise inicial do MelasQoL revelou que 65,79% das pacientes se incomodam com a aparência de sua pele, 55,26% experimentam frustração ou constrangimento pela condição de sua pele, 42,11% sentem-se depressivas, e 23,68% têm a sensação de não ser atraentes. Para 34,21% das voluntárias, entretanto, o melasma não compromete o relacionamento com outras pessoas; para 39,47% não afeta o desejo de estar com outras pessoas; 26,32% das pacientes não têm dificuldade em demonstrar afeto; 47,37% não se sentem menos produtivas; e para 44,74% das voluntárias o melasma não afeta seu senso de liberdade (Tabela 1).

A avaliação do escore total do MELASQoL indicou ausência de mudança significativa após o tratamento no grupo-controle ( $p = 0,058$ ); entretanto, detectou-se redução significativa no escore total do MELASQoL no grupo fitoterápico ( $p = 0,002$ ). O escore médio da escala MELASQoL foi 39,5 antes do

TABELA 1: Resultado de cada questão do MelasQoL no início do estudo (n = 42)

|                                                                               | Nem um pouco<br>incomodado | Não incomoda-<br>do na maioria<br>das vezes | Não incomo-<br>dado algumas<br>vezes | Neutro | Incomodado<br>algumas<br>vezes | Incomodado<br>na maioria<br>das vezes | Incomodado<br>o tempo<br>todo |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|--------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Aparência da sua pele                                                         | 2,63                       | -                                           | 7,89                                 | 2,63   | 15,79                          | 23,68                                 | 26,32                         |
| Frustração pela sua pele                                                      | 5,26                       | -                                           | 7,89                                 | 10,53  | 23,68                          | 23,68                                 | 7,89                          |
| Constrangimento pela condição da sua pele                                     | 10,53                      | 5,26                                        | 10,53                                | 10,53  | 18,42                          | 13,16                                 | 10,53                         |
| Sentindo-se depressivo pela condição de sua pele                              | 26,32                      | 2,63                                        | 7,89                                 | 15,79  | 7,89                           | 13,16                                 | 2,63                          |
| Efeitos da condição da sua pele no relacionamento<br>com outras pessoas       | 23,68                      | 10,53                                       | -                                    | 13,16  | 13,16                          | 10,53                                 | 7,89                          |
| Efeitos da condição da sua pele sobre o desejo de<br>estar com outras pessoas | 21,05                      | 15,79                                       | 2,63                                 | 7,89   | 13,16                          | 10,53                                 | 7,89                          |
| Condição da sua pele dificulta demonstração de<br>afeto                       | 31,58                      | 5,26                                        | 2,63                                 | 23,68  | 13,16                          | 10,53                                 | 5,26                          |
| As manchas da pele fazem você não se sentir<br>atraente para os outros        | 15,79                      | 7,89                                        | 2,63                                 | 23,68  | 13,16                          | 10,53                                 | 5,26                          |
| As manchas da pele fazem você se sentir menos<br>importante ou produtivo      | 28,95                      | 10,53                                       | 7,89                                 | 10,53  | 5,26                           | 7,89                                  | 5,26                          |
| As manchas da pele afetam seu senso de liberdade                              | 34,21                      | 5,26                                        | 5,26                                 | 18,42  | 7,89                           | 7,89                                  | 0                             |

tratamento e passou para 38,4 após o estudo no grupo-controle; seu valor diminuiu de 40,6 antes da intervenção para 33,2 após o uso do fitoterápico em associação ao fotoprotetor (Tabela 2).

Quanto à avaliação de eficácia do tratamento, na opinião das pacientes, obteve-se melhora do melasma em 33,3% das voluntárias do grupo-controle e em 66,6% das voluntárias do grupo fitoterápico. Na avaliação dos médicos dermatologistas, o tratamento gerou melhora em 30% das pacientes do grupo-controle e em 80% das pacientes do grupo fitoterápico.

As análises quantitativas de densidade óptica indicaram que o grupo-controle não teve mudança significativa na densidade de pigmentação antes e após o uso do fotoprotetor tópico; o grupo fitoterápico, entretanto, apresentou redução significativa ( $p = 0,01$ ) na intensidade da pigmentação durante o estudo (Figura 1) (Gráfico 1).

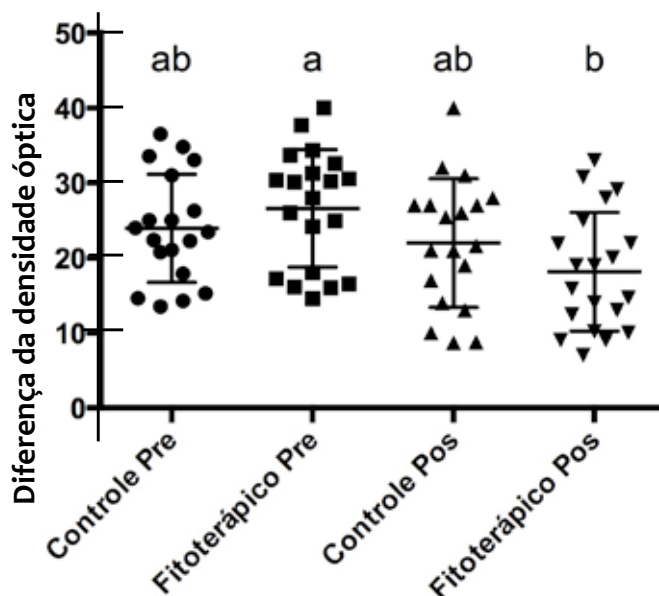
## DISCUSSÃO

O melasma, sendo dermatose muito frequente, é exaustivamente investigado com grande número de publicações.<sup>18,19</sup>

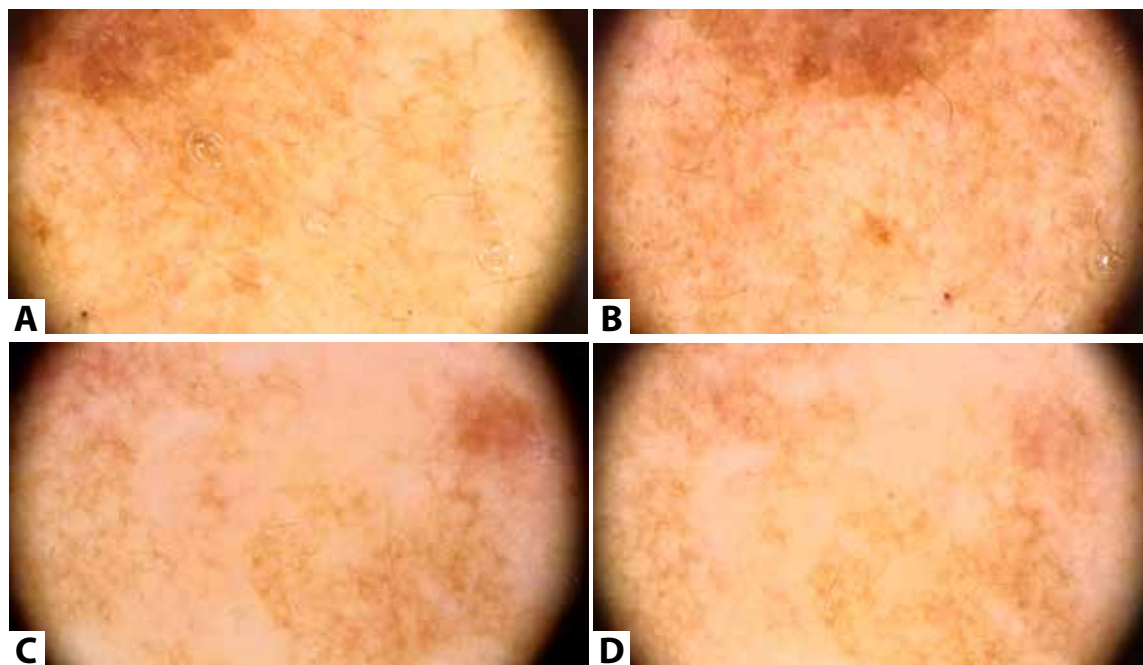
| TABELA 2: Comparação dos escores totais do MELASQoL antes e após o tratamento |              |              |              |              |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                                               | Controle     |              | Fitoterápico |              |
|                                                                               | MELASQoL pré | MELASQoL pós | MELASQoL pré | MELASQoL pós |
| N                                                                             | 18           | 18           | 19           | 19           |
| Média                                                                         | 39,5         | 38,4         | 40,6         | 33,2         |
| Mediana                                                                       | 37,5         | 36           | 39           | 35           |
| Desvio-padrão                                                                 | 17           | 17,5         | 13,8         | 13,7         |
| Mínimo                                                                        | 11           | 10           | 18           | 13           |
| Máximo                                                                        | 69           | 69           | 69           | 60           |
| Valor -p*                                                                     | 0,058        |              | 0,002        |              |

\* Teste t-pareado

O questionário MELASQoL, na versão brasileira, foi validado para avaliar o impacto dessa patologia, permitindo que a identidade cultural fosse preservada ao utilizá-lo nas práticas clínica e de pesquisa nacionais.<sup>10,20</sup> No presente estudo, a média do escore total do MELASQoL foi de  $38,40 \pm 10,50$ , próxima



**GRÁFICO 1:** Densidade óptica das manchas hiperpigmentadas fotografadas pelo FotoFinder 800, na face das voluntárias dos grupos-controle e fitoterápico antes e depois do estudo. A diferença significativa na densidade óptica de marcação foi detectada apenas no grupo fitoterápico antes e depois do estudo Anova  $p = 0,001$



**FIGURA 1:** Fotografias de melasma, captadas pelo FotoFinder A) Voluntária do grupo-controle antes do estudo; B) Voluntária do grupo-controle após o estudo; C) Voluntária do grupo fitoterápico antes do estudo; D) Voluntária do grupo fitoterápico após o estudo



às médias encontradas em outros estudos brasileiros.<sup>20,21</sup>

O domínio da qualidade de vida mais afetado pelo melasma foi o bem-estar emocional; assim como no estudo realizado por Balkrishnan et al.,<sup>22</sup> as relações sociais foram afetadas pelo melasma em nosso estudo, no qual 66% das voluntárias relataram que as manchas influenciavam seu senso de liberdade, e 70% percebiam afetadas suas relações com outras pessoas, o que indica também o alto grau de constrangimento gerado pela presença dessas manchas na face.

A ausência de tratamento eficiente para o controle ou cura do melasma, assim como sua recidiva frequente, ainda cria inúmeras linhas de pesquisa com constantes discussões sobre modalidades terapêuticas, de grande interesse clínico e científico.<sup>23-25</sup>

No presente estudo, o uso oral do nutricaoconcentrado *LingonMAX®* composto de procianidinas, resverastrol e antocianidinas, com propriedades tanto anti-inflamatórias como antioxidantes, apresentou grande potencial clareador de melasma facial, de acordo com a avaliação quantitativa da densidade óptica de pigmentação das fotografias. Esse resultado é sustentado por estudos prévios que indicaram efeitos benéficos dos ativos nessa patologia, embora isoladamente.<sup>26,27</sup>

Em 2002, Ni e colaboradores<sup>28</sup> concluíram que o uso oral de procianidinas (75mg/dia) durante 30 dias reduziu a extensão da área de melasma ( $P < 0,001$ ) e a media da intensidade de pigmentação ( $P < 0,001$ ) em mulheres chinesas. O estudo não demonstrou reação adversa ao tratamento. Em 2004, Shahrir e colaboradores<sup>29</sup> conduziram estudo duplo-cego controlado com 30 mulheres, no qual o consumo de procianidinas (80mg/dia), durante 30 dias, gerou melhora significativa das manchas, destacando o potencial clareador desse composto vegetal.

O resveratrol, polifenol que pode ser encontrado prin-

cipalmente nas sementes de uvas, tem importante atividade antioxidante<sup>30,31</sup> e numerosas funções farmacológicas – incluindo atividade inibitória da tirosinase, enzima que converte tirosina em L-3,4-di-hidroxifenilalanina (L-Dopa), e L-Dopa em dopaquinona, através de reações de hidroxilação e oxidação –, também já demonstrou efeito em tratamentos de melasma.<sup>7,32</sup> Alguns estudos, entretanto, demonstraram que o resveratrol isoladamente não inibe a síntese de melanina com eficácia, que aumenta quando ele é utilizado em associação com outros ativos despigmentantes.<sup>33</sup>

Apesar das escassas publicações científicas, as antocianidinas, também chamadas antocianinas, pigmentos naturais responsáveis por grande variedade de cores em frutas, flores e folhas, que vão desde o vermelho-alaranjado ao roxo e azul,<sup>34</sup> também possuem ação despigmentante. Sua função natural é proteger plantas e frutos contra a luz ultravioleta (UV), e evitar a produção de radicais livres.<sup>35</sup> Assim, porque possuem, além de funções antioxidantes, ação inibidora da enzima tirosinase, as antocianidinas parecem ser substâncias promissoras no controle de melasma.

Nenhum efeito adverso foi observado durante o presente estudo, o que sugere segurança no uso oral do extrato de *lingonberry* (*vaccinium vitis*) (100mg/dia) como coadjuvante no controle de melasma facial.

## CONCLUSÃO

O controle do melasma muitas vezes exige a alternância de substâncias despigmentantes. Os resultados obtidos no presente estudo permitem concluir que o extrato de *lingonberry* pode ser estratégia eficaz no controle do melasma, e também viabilizam futuros estudos clínicos comparativos para ratificação de sua eficiência e tolerabilidade. ●

## REFERÊNCIAS

- Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J*. 2007;21(4):976-94.
- Kasraee B, Safaee Ardekani GH, Parhizgar A, Handjani F, Omrani GR, et al. Safety of topical methimazole for the treatment of melasma. *Transdermal absorption, the effect on thyroid function and cutaneous adverse effects*. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(6):300-5.
- Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(6):698-710.
- Katsambas AD, Lotti TM. *European handbook of dermatological treatments*: Springer; 2003.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):228-37.
- Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-82.
- Miot LDB, Miot HA, Silva MG, Marques MEA. Fisiopatologia do melasma. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2009;84(6):623-35.
- Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner's solution chemical peels. *Dermatologic surgery*. 2006;32(12):1429-36.
- Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG, Taylor S, Rendon M, Ortonne J-P. Increasing our understanding of pigmentary disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(5):S255-S61.
- Cestari TF, Balkrishnan R, Weber MB, Prati C, Menegon DB, Mazzotti NG, et al. Translation and cultural adaptation to Portuguese of a quality of life questionnaire for patients with melasma. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2006;34(6):270-4.
- Cestari TF, Hessel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida AR, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol*. 2006;156 (Suppl 1):13-20.

12. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. *J Cutan Med Surg*. 2004;8(2):97-102.
13. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JÄ, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *British Journal of Dermatology*. 2006;156(s1):21-8.
14. Li Y, Dou X, Cheng Q. Lingonberry extract, the preparing method and use thereof. Google Patents; 2009.
15. Cestari TF, Hexsel D, Viegas M, Azulay L, Hassun K, Almeida A, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL, ÄBP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *British Journal of Dermatology*. 2006;156(s1):13-20.
16. Costa A, Moisés TSA, Cordero T, Alves CRT, Marmirori J. Association of emblica, licorice and belides as an alternative to hydroquinone in the clinical treatment of melasma. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):613-20.
17. Wang HÄ, Chen CÄ, Wen ZÄ. Identifying melanogenesis inhibitors from *Cinnamomum subavenium* with in vitro and in vivo screening systems by targeting the human tyrosinase. *Experimental dermatology*. 2011;20(3):242-8.
18. Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: insights and perspectives. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2010;18(2):124-9.
19. Chen Z, Chen Y, Zeng J, Wang Y, Ye T, Zhou Q, et al. Quality of randomized controlled trials reporting in the treatment of melasma conducted in China. *Trials*. 2015;16:156.
20. Freitag FM, Cestari TF, Leopoldo LR, Paludo P, Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(6):655-62.
21. Purim KS, Avelar MF. Photoprotection, melasma and quality of life in pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(5):228-34.
22. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):572-7.
23. Ibrahim ZA, Gheida SF, El Maghraby GM, Farag ZE. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(2):113-23.
24. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*. 2015;56(3):151-63.
25. Zhong SM, Sun N, Liu HX, Niu YQ, Wu Y. Reduction of facial pigmentation of melasma by topical lignin peroxidase: A novel fast-acting skin-lightening agent. *Exp Ther Med*. 2015;9(2):341-4.
26. Puupponen-Pimia R, Nohynek L, Hartmann-Schmidlin S, Kahkonen M, Heinonen M, Maatta-Riihinen K, et al. Berry phenolics selectively inhibit the growth of intestinal pathogens. *J Appl Microbiol*. 2005;98(4):991-1000.
27. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):S272-S81.
28. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res*. 2002;16(6):567-71.
29. Shahrir M, Saadiah S, Sharifah I. The efficacy and safety of French Maritime pine bark extract in the form of MSS Complex Actinosome on melasma. *Int Med J*. 2004;3(2):130-2.
30. Holthoff JH, Woodling KA, Doerge DR, Burns ST, Hinson JA, Mayeux PR. Resveratrol, a dietary polyphenolic phytoalexin, is a functional scavenger of peroxynitrite. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(8):1260-5.
31. Iuga C, Alvarez-Idaboy JR, Russo N. Antioxidant activity of trans-resveratrol toward hydroxyl and hydroperoxyl radicals: a quantum chemical and computational kinetics study. *J Org Chem*. 2012;77(8):3868-77.
32. Kim YM, Yun J, Lee CK, Lee H, Min KR, Kim Y. Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds. Inhibitory effect on tyrosinase and mechanism of action. *J Biol Chem*. 2002;277(18):16340-4.
33. Satooka H, Kubo I. Resveratrol as a k cat type inhibitor for tyrosinase: Potentiated melanogenesis inhibitor. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(2):1090-9.
34. Tosun I, Ustun NS, Tekguler B. Physical and chemical changes during ripening of blackberry fruits. *Scientia agricola*. 2008;65(1):87-90.
35. Inhibition of lipid peroxidation and the active oxygen radical scavenging effect of anthocyanin pigments isolated from *Phaseolus vulgaris* L. *Biochem Pharmacol*. 1996;52(7):1033-9.

## Relato de caso

### Autores:

Luiz Eduardo Garcia Galvão <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico dermatologista do Instituto do Câncer do Ceará e do Centro de Dermatologia Dona Libânia; Professor de dermatologia da Universidade Christus(UNICHRISTUS) – Fortaleza (CE), Brasil.

### Correspondência para:

Luiz Eduardo Garcia Galvão  
Avenida Engenheiro Santana  
Júnior, 3000, sala 1405 – Edifício  
Central Park  
60192205 – Fortaleza – CE  
**E-mail:** lgalvaodermato@yahoo.com.br

Data de recebimento: 17/08/2016

Data de aprovação: 01/09/2016

Local de realização do trabalho; Clínica privada – Fortaleza (CE), Brasil.

**Conflito de Interesse:** Dr. Luiz Eduardo Garcia Galvão atuou como palestrante dos laboratórios LEO Pharma e Galderma

**Suporte financeiro:** Nenhum

# Terapia fotodinâmica com luz do dia: benefício clínico e estético com sessões repetidas para ceratoses actínicas faciais

*Daylight photodynamic therapy: clinical and aesthetic benefit with repeated sessions for facial actinic keratoses*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201683103>

## RESUMO

A terapia fotodinâmica com luz do dia tem sido utilizada no tratamento das ceratoses actínicas de face e de couro cabeludo como alternativa de eficácia semelhante, mas com maior tolerância do que a forma convencional do procedimento. Doze pacientes realizaram duas sessões de terapia fotodinâmica com luz do dia com intervalos de 30 dias sem efeitos adversos importantes. Foi observada melhora das ceratoses actínicas e fotorrejuvenescimento. Sessões repetidas de terapia fotodinâmica com luz do dia são bem toleradas e podem aumentar o benefício clínico e estético em pacientes com ceratoses actínicas de face e de couro cabeludo.

**Palavras-chave:** ceratose actínica; fotoquimioterapia; rejuvenescimento

## ABSTRACT

*Daylight photodynamic therapy (daylight-PDT) has been used in the treatment of facial and scalp actinic keratoses (AKs) as an alternative of similar efficacy but with greater tolerance than the conventional form of the procedure (c-PDT). Twelve patients performed 2 sessions of daylight-PDT with 30-day intervals without major adverse events. Improvement of AKs and photorejuvenation were observed. Repeated sessions of daylight-PDT are well tolerated and may increase clinical and aesthetic benefit in patients with face and scalp AKs.*

**Keywords:** Keratosis, Actinic ; Photochemotherapy; Rejuvenation

## INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica convencional (TFD-C) com creme de metilaminolevulinato e irradiação com luz vermelha três horas depois tem sido feita de forma eficaz para ceratoses actínicas (CAs) de face e de couro cabeludo, com taxas de resposta completa que podem chegar a até 90% três meses após uma ou duas sessões. Também pode ser observado efeito secundário estético, com melhora de pigmentação, eritema, aspereza, palidez cutânea, telangiectasias e rugas. No entanto, a sensibilidade dolorosa e a intensidade das reações cutâneas locais no pós-procedimento podem limitar indicações de novas sessões.

A terapia fotodinâmica com luz do dia (TFD-LD) consiste em recente alternativa terapêutica à forma convencional, com eficácia semelhante no tratamento de CAs graus I e II de face e de couro cabeludo. A ausência de sensibilidade dolorosa e de reações cutâneas locais intensas no pós-procedimento facilita a indicação

de sessões repetidas de TFD-LD, que podem ser necessárias em casos de lesões recidivantes ou em pacientes que apresentem CAs em maior número ou extensão. Relatamos 12 casos de pacientes tratados em consultório privado que realizaram duas sessões de TFD-LD com intervalo de 30 dias, tendo-se observado, além da redução do número de CAs, melhora de parâmetros clínicos da pele fotoenvelhecida.

## MÉTODOS

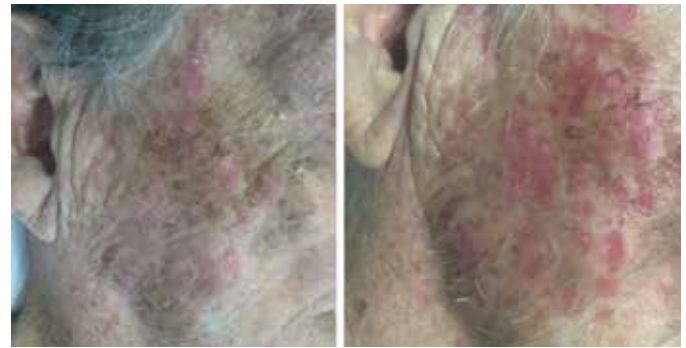
Doze pacientes (oito homens e quatro mulheres) entre 38 e 91 anos, com pelo menos três CAs graus I e II em face e sinais clínicos de envelhecimento cutâneo, realizaram duas sessões de TFD-LD com intervalo de 30 dias. Metade desses pacientes tinha antecedente de realização de TFD-C, sem, entretanto, nenhum tratamento cosmético ou de laser nos últimos seis meses.

As sessões foram realizadas em clínica privada na cidade de Fortaleza, Ceará, Brasil, em dias de sol ou com poucas nuvens entre sete horas da manhã e três horas da tarde. No dia do procedimento de TFD-LD, após limpeza da face com soro fisiológico em gaze, foi realizada curetagem de CAs faciais, seguida da aplicação de filtro químico em loção FPS50+ (Actínica®, Galderma, França) na face e demais áreas expostas. Na sequência, foi aplicado aproximadamente 1g em camada fina do creme de metilaminolevulinato a 16% (Metvix®, Galderma, França) em toda a face, seguindo-se exposição ao ar livre, à sombra durante duas horas. Em seguida, foi retirado o creme de metilaminolevulinato e aplicado filtro químico em loção FPS50, sendo o paciente liberado, com orientação de manter o uso rigoroso de filtro solar domiciliar. O procedimento foi repetido 30 dias depois.

O número de CAs foi avaliado clinicamente e por fotografias digitais antes das sessões de TFD-LD e na consulta de seguimento, 90 dias após o primeiro procedimento. Uma lesão de CA foi definida como pequena placa ceratótica, isolada, com escamas aderidas, bem delimitada, localizada em área de fotoexposição crônica. Todos os pacientes também foram avaliados da mesma forma para fotoenvelhecimento global da face, pigmentação difusa, rugas finas, palidez facial, aspereza, eritema e telangiectasias.

## RESULTADOS

Todos os 12 pacientes completaram o seguimento. Durante a exposição ao ar livre, não houve relato de dor nem tampouco foram observadas reações cutâneas locais intensas. Os efeitos adversos mais comuns foram prurido discreto e eritema leve nas áreas correspondentes às lesões de CAs clinicamente visíveis (Figura 1). Com relação ao resultado do tratamento, nove pacientes mostraram-se satisfeitos antes da segunda sessão, e nenhum, insatisfeito 90 dias após a primeira sessão de TFD-LD. A impressão de satisfação em relação à melhora clínica das lesões de CAs e ao rejuvenescimento cutâneo foi observada em todos os pacientes três meses após a realização de duas sessões de TFD-LD, sendo observada melhora de telangiectasias (Figura 2), pigmentação (Figura 3), aspereza e eritema (Figura 4) e rugas finas (Figura 5).



**FIGURA 1:** Eritema pós-procedimento correspondente às lesões clinicamente visíveis de CAs na região malar direita



**FIGURA 2:** Melhora de telangiectasias



**FIGURA 3:** Melhora de CAs e pigmentação após duas sessões de TFD-LD

## DISCUSSÃO

A ausência de sensibilidade dolorosa e de reações cutâneas locais intensas nas sessões de TFD-LD permite que, ao contrário da forma convencional da TFD, o procedimento possa ser repetido com maior frequência. Levando-se em consideração a característica crônica e recidivante das CAs, a possibilidade da realização de um procedimento que permita tratar de forma praticamente indolor áreas extensas da face e do couro cabeludo e ainda com ganho estético secundário, torna a TFD-LD opção de primeira linha para o tratamento de CAs.

O efeito de melhora estética com a TFD-C já havia sido demonstrado em trabalhos anteriores. Em relação à TFD-LD, observamos que uma segunda sessão realizada após 30 dias, além





**FIGURA 4:** Figura 4: Melhora de telangiectasias, aspereza e eritema facial



**FIGURA 5:** Melhora de rugas finas

de ter tido efeito adicional no tratamento de CAs múltiplas provocou rejuvenescimento global em todos os pacientes, contribuindo para o aumento da satisfação com o procedimento.

Novas formas de terapia fotodinâmica têm sido realizadas com microagulhamento e laser fracionado ablativo com o objetivo de aumentar a penetração do creme de metilaminolevulinato e melhorar a eficácia no tratamento de CAs e no rejuvenescimento. A possibilidade de sessões repetidas de TFD-LD pode ter efeito semelhante sem a necessidade de utilização de laser, LED ou outro equipamento de consultório.

No Brasil, o procedimento de TFD-LD, que pode ser realizado praticamente durante o ano todo, permite maior adesão do paciente ao possibilitar tratamentos repetidos com desconforto mínimo de áreas extensas de CAs sem atrapalhar a rotina diária e com alta eficácia e ganho estético secundário.

## CONCLUSÕES

Sessões repetidas de TFD-LD podem ser realizadas de forma praticamente indolor e com ganho adicional de eficácia clínica em pacientes com CAs múltiplas na face e no couro cabeludo. Benefício estético secundário também é visto de maneira mais evidente com pelo menos duas sessões de TFD-LD, que podem ser equivalentes à forma convencional da TFD ou à associação com métodos ablativos, mas com a vantagem de maior tolerância ao procedimento. ●

## REFERÊNCIAS

1. Szeimies RM1, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryo therapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):258–62.
2. Torezan LA. Estudo da pele do campo cancerizável antes e após a terapia fotodinâmica através dos métodos clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2011. 152 p.
3. Braathen LR1, Morton CA, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen MJ, Gilaberte Y, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1063-6.
4. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1164-71.
5. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):740-6.
6. Duncan KO, Leffel DJ. Epithelial precancerous lesions. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: Mc-Graw-Hill; 2003. p.719-36.
7. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, Gilaberte Y, Basset-Seguín N, Sotiriou E, et al. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: A European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1718-23.
8. MCA, Pineiro-Maceira J, Vieira MTC, Olej B, Mandarim-Lacerda CA, Luiz RR, Azulay MM. Photorejuvenation with topical Methyl aminolevulinate and red light: a randomized, prospective, clinical, histopathologic and morphometric study. *Dermatol Surg*. 2010;36(1):39-48.
9. Clementoni MT, B-Roscher M, Munavalli GS. Photodynamic photorejuvenation of the face with a combination of microneedling, red light, and broadband pulsed light. *Lasers Surg Med*. 2010;42(2):150-9.
10. Haedersdal M, Katsnelson J, Sakamoto FH et al. Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO2 laser pretreatment. *Lasers Surg Med*. 2011;43(8):804–13.



# Carcinoma espinocelular subungueal – relato de cinco casos e sua importância no diagnóstico diferencial das lesões do aparelho ungueal

*Subungual squamous cell carcinoma: report of five cases and its importance in the differential diagnosis of nail lesions*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831534>

## RESUMO

O carcinoma espinocelular subungueal é condição rara, e seu diagnóstico é muitas vezes tardio. A apresentação clínica é atípica e simula outras condições benignas, como verruga vulgar, onicomicose e distrofia ungueal induzida por trauma. Embora seja entidade incomum, devemos estar atentos ao diagnóstico precoce, considerando a biópsia nas lesões ungueais crônicas refratárias aos tratamentos. Apresentamos cinco casos de carcinoma espinocelular subungueal, em que a dor foi o sintoma mais prevalente, e a possível associação com trauma e infecção por HPV deve ser considerada.

**Palavras-chave:** carcinoma de células escamosas; unhas; doenças da unha

## ABSTRACT

*Subungual squamous cell carcinoma is a rare condition, and its diagnosis is often late. The clinical presentation is atypical and simulates other benign conditions, such as verruca vulgaris, onychomycosis and trauma-induced nail dystrophy. Although it is an unusual entity, we should be attentive to its early diagnosis, considering the biopsy in the chronic nail lesions refractory to treatments. We present five cases of subungual squamous cell carcinoma, in which pain was the most prevalent symptom, and their possible association with trauma and HPV infection should be considered.*

**Keywords:** carcinoma, squamous cell; nails; nail diseases

## INTRODUÇÃO

Apesar de o carcinoma espinocelular (CEC) do leito ungueal ser doença rara, é considerado o tumor maligno subungueal mais comum.<sup>1</sup> Seu diagnóstico pode ser difícil e tardio, pois a apresentação clínica não é específica e pode imitar várias condições inflamatórias benignas.<sup>2,3</sup> O diagnóstico pode ser feito por realização de biópsia adequada, e o tratamento depende da extensão do tumor. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de unhas do Instituto Lauro de Souza Lima – ILSL em Bauru – SP.

## Relato de caso

### Autores:

Fernanda Cardoso Bassani<sup>1</sup>

Sadamitsu Nakandakari<sup>2</sup>

Gabrielle Aline Zattar<sup>3</sup>

Cleverson Teixeira Soares<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica dermatologista – Sinop (MT), Brasil.

<sup>2</sup> Preceptor do ambulatório de dermatologia geral, unhas e dermatoscopia no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Médica dermatologista – Florianópolis (SC), Brasil.

<sup>4</sup> Médico patologista do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Fernanda Cardoso Bassani

Av. das Figueiras, n. 1981/Apto. 704

78550-148 – Sinop – MT

**E-mail:** [drafecardoso@hotmail.com](mailto:drafecardoso@hotmail.com)

**Conflito de Interesses:** Nenhum

**Suporte financeiro:** Nenhum

Data de recebimento: 05/09/2014

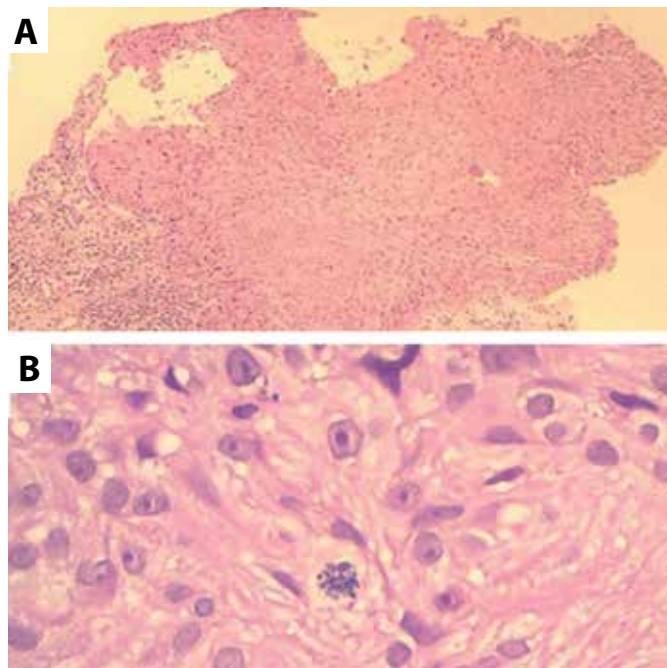
Data de aprovação: 22/09/2016

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

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1:** Paciente do sexo masculino, 72 anos, mecânico, com queixa de dor na unha do quarto quirodáctilo esquerdo há três anos. Ao exame observamos discreta distrofia ungueal do canto medial associada a eritroníquia da mesma região (Figura 1A), exulceração e crostas mais bem evidenciadas à dermatoscopia do leito ungueal (Figura 1B), presença de tecido de granulação friável subungueal (Figura 1C). Aventada a hipótese de tumor glômico, foi realizada biópsia em fuso longitudinal do leito ungueal que demonstrou CEC bem diferenciado e invasor (Figura 2). A radiografia mostrou-se normal. Realizada exérese de todo o aparato ungueal e confecção de enxerto local, cuja área doadora foi a pele da região interna do punho ipsilateral (Figura 1D). O paciente evoluiu com boa cicatrização.

**Caso 2:** Paciente do sexo masculino, 71 anos, diabético, agricultor, apresentando dor severa há dois anos no quinto quirodáctilo direito e secreção purulenta subungueal esporádica. Ao exame evidenciamos onicólise do canto medial acometendo 50% da lâmina e área exulcerada com crostas subungueal (Figura 3). Realizada biópsia em fuso longitudinal lateral do aparato ungueal que mostrou CEC invasor moderadamente diferenciado e ulcerado (Figura 4). A radiografia detectou fratura da falange distal do dedo acometido. Foi realizada ampliação cirúrgica da área cicatricial cujo resultado evidenciou apenas fibrose local. O paciente foi encaminhado para seguimento com o oncologista.



**FIGURA 2** A: HE X2 – Área de ulceração com epitélio escamoso estratificado com atipias associado à invasão do estroma. 2B: HE X40 – Células epiteliais atípicas com figuras de mitose. CEC bem diferenciado e invasor

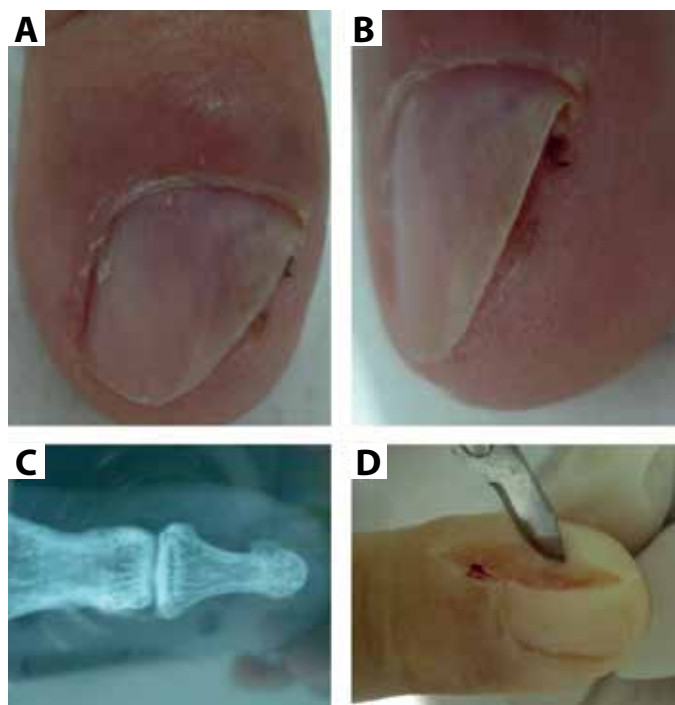
**Caso 3:** Paciente do sexo masculino, 47 anos, com diagnóstico de verruga viral periungueal no quarto quirodáctilo direito, tendo sido submetido a vários tratamentos, como imiquimod tópico e crioterapia, sem sucesso. Ao exame observamos onicólise e ulceração do canto medial e eritroníquia (Figuras 5A e B). Realizada biópsia em fuso longitudinal (Figuras 5C e D) que evidenciou CEC *in situ* (Figura 6). A cirurgia para exérese da lesão foi realizada com sucesso, e o paciente segue em acompanhamento ambulatorial.

**Caso 4:** Masculino, 75 anos, aposentado, hábito de cuidar de plantas, com dor à flexão e extensão da falange distal do 2º quirodáctilo direito. Ao exame observamos lesão ulcerada de base infiltrada em hiponíquio (Figuras 7A e B). Realizada biópsia excisional em fuso transversal da lesão no terço distal do aparato ungueal (Figuras 7C e D), cujo resultado foi CEC moderadamente diferenciado, margens livres (Figuras 7E e F).

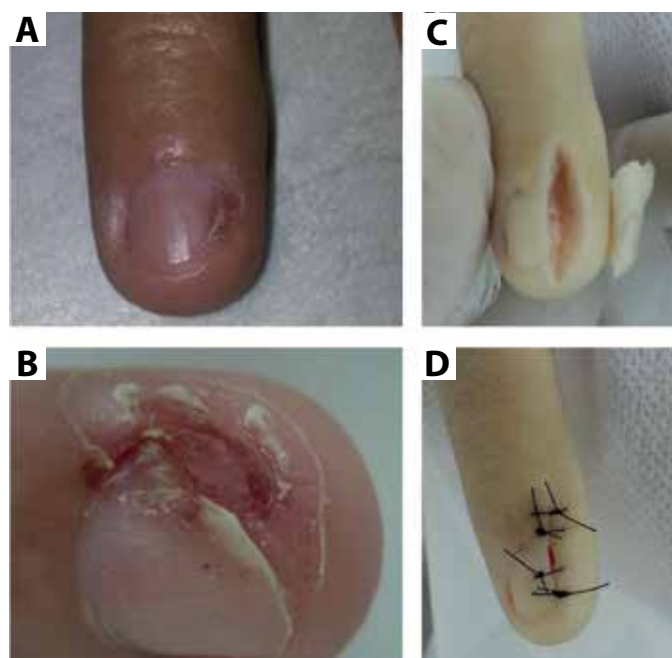
**Caso 5:** Paciente do sexo feminino, 67 anos, aposentada, com história de “micose” na unha do hálux esquerdo há 12 anos. Relatou a realização de diversos tratamentos antifúngicos sem sucesso. Ao exame apresentava onicólise dos 2/3 distais da lâmina ungueal, lesão ulcerada do terço distal do leito ungueal e presença de secreção fétida (Figura 8A). A biópsia da área ulcerada do leito ungueal em fuso transversal evidenciou CEC *in situ*. A radiografia do hálux era normal. O tratamento proposto foi a exérese do aparelho ungueal com confecção de retalho e enxerto de pele total local (Figura 8B). O exame histopatológico



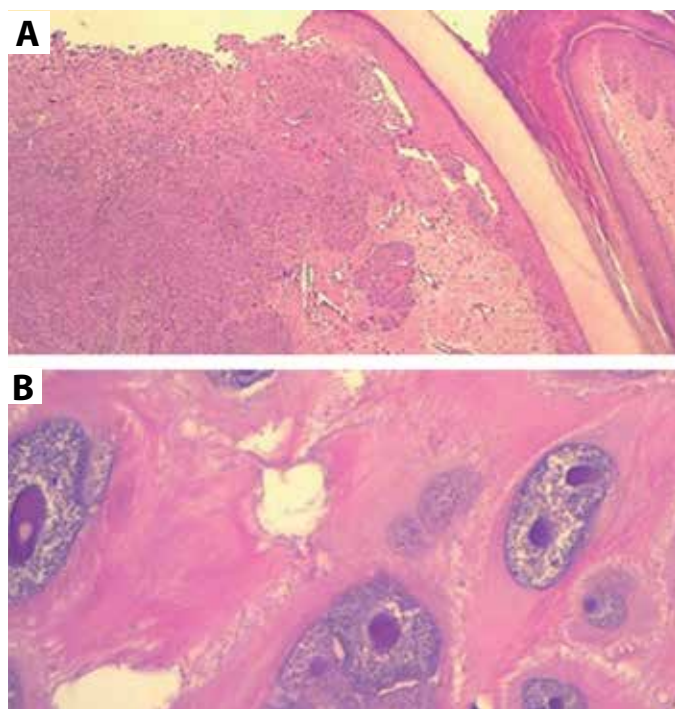
**FIGURA 1** A - Distrofia ungueal do quarto quirodáctilo esquerdo. B - Área de ulceração friável subungueal no canto medial após excisão total da lâmina ungueal. C - Mais bem visualizada à dermatoscopia. D - Após exérese da lesão e confecção de enxerto de pele total



**FIGURAS 3:** A e B - Onicólise do canto medial do quinto quirodáctilo direito e área exulcerada com crostas subungueais. C - A radiografia demonstra fratura da falange distal. D - Biópsia em fuso longitudinal da lesão

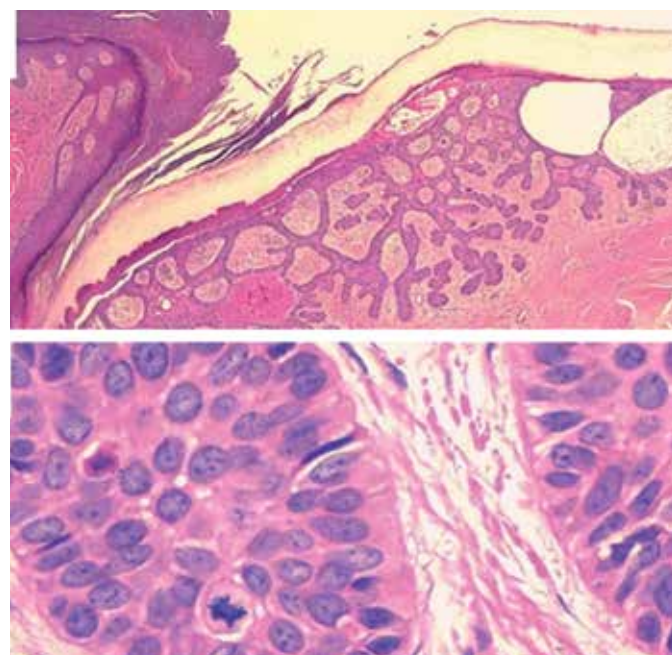


**FIGURAS 5:** A e B - Onicólise, ulceração e eritroníquia do canto medial do quarto quirodáctilo direito. C e D - Biópsia excisional em fuso longitudinal



**FIGURA 4:** A - HE X2 - Blocos de células epiteliais atípicas infiltrando o estroma. B - HE X40 - Maior detalhe atípia celular. CEC invasor moderadamente diferenciado e ulcerado

da lesão excisada evidenciou CEC pouco diferenciado invasor (Figuras 8C, D e E). A paciente evoluiu com amputação da falange distal do hálux e segue em acompanhamento.



**FIGURA 6:** A - HE X2 - Leito ungueal com proliferação epitelial carcinomatosa. B - HE X40 - Blocos de células epiteliais atípicas infiltrando o estroma. CEC moderadamente diferenciado

## DISCUSSÃO

Embora o carcinoma espinocelular (CEC) do leito ungueal seja raro, é a neoplasia maligna do leito ungueal mais comum.<sup>1</sup> O diagnóstico muitas vezes é tardio devido à raridade da doença





**FIGURAS 7:** A e B: Ulceração de hiponíquio do segundo quirodáctilo direito e presença de estrias longitudinais (senilidade) com evidente sujidade na lâmina ungueal, alterações ligadas a atividade de agricultor. C e D - Biópsia excisional em fuso transversal da lesão no terço distal do aparelho ungueal. E - HE X2 - CEC moderadamente diferenciado. F - HE X40 - No detalhe a pérola córnea



**FIGURA 8:** A - Onicólise de 2/3 distais da lâmina ungueal, lesão ulcerada do terço distal do leito ungueal e presença de secreção fétida. B - 120 dia de pós-operatório de exérese do aparelho ungueal e confecção de retalho de avanço e enxerto de pele total com boa evolução. C e D - HE X2 - CEC pouco diferenciado e invasor. E - Imuno-histoquímica CK5 e 6 evidenciando a positividade e a invasão do tumor

e a falta de conhecimento entre os profissionais.<sup>2</sup> Os indivíduos acometidos têm geralmente idade entre 50 e 59 anos.<sup>3</sup> Na maioria das vezes, apresenta-se como lesão eritematosa, papulosa, descamativa, ulcerada e até vegetante, podendo acometer o leito ungueal, dobras laterais e região distal da unha.<sup>4</sup> A apresentação clínica inicial é erroneamente diagnosticada como onicomicose, verruga viral subungueal (como no caso 3), granuloma piogênico, paroníquia, queratoacantoma, lesões traumáticas ou outras condições benignas.<sup>2,3,5</sup> Comumente observamos eritroníquia longitudinal, leuconíquia, melanoníquia, onicólise e, em raros casos, dor.<sup>2,3</sup> Esses dados da literatura contrastam com os achados do nosso trabalho, visto que a dor foi um sintoma presente em todos os pacientes, tendo sido aventada a hipótese de tumor glômico em um dos casos, por este fato. A dermatoscopia tem sido uma ferramenta diagnóstica importante na elucidação das etiologias das doenças ungueais, diferenciando lesões de origem não melanocítica tais como hematoma subungueal, infecções bacterianas ou fúngicas, daquelas melanocíticas provenientes de nevos, pigmentação racial e até melanoma.<sup>6</sup> Muitos pacientes cursam com intenso fotodano da pele no dorso das mãos, mas poucos desenvolvem CEC subungueal, isso sugere fortemente que outro fator esteja envolvido. O CEC subungueal é mais observado nas unhas das mãos,<sup>3-5</sup> e isso pode ser explicado pela exposição muito maior à luz solar e um possível papel

do papilomavírus humano (HPV).<sup>2-4</sup> Infecções pelo HPV têm sido associadas com doença de Bowen e CEC nas mãos e região subungueal como fator carcinógeno importante.<sup>3,5</sup> A possibilidade de transmissão digital-genital tem sido sugerida.<sup>3</sup> Em um estudo, o DNA do HPV foi identificado em 80% de pacientes com CEC subungueal. Desses, 60% demonstraram relação com o HPV tipo 16.<sup>7,8</sup> Dois de nossos pacientes eram agricultores, ou seja, a associação com trauma e possível infecção por HPV pode ser relatada. No caso do paciente que era mecânico, além do trauma, podemos questionar a associação com exposição frequente a componentes químicos (graxas, óleos) como fator carcinógeno. O CEC subungueal parece ter curso menos agressivo do que em outras localizações.<sup>5</sup> A invasão óssea é encontrada em aproximadamente 20% dos pacientes.<sup>6</sup> Metástases e comprometimento linfonodal são atípicos, embora tenham sido reportados em alguns casos.<sup>3</sup> O tratamento depende da extensão do tumor.<sup>2-4</sup> No acometimento isolado do leito ungueal, é indicada ampla excisão local que geralmente envolve prega ungueal, matriz, leito ungueal e remoção do periósteo<sup>5</sup> ou, ainda nos casos sem envolvimento ósseo, a cirurgia micrográfica de Mohs, que permite excisão adequada com o máximo de preservação de tecido normal e função.<sup>1,4</sup> A cirurgia excisional clássica, técnica utilizada em nossos casos, tem demonstrado excelentes resultados no tratamento das lesões

sem comprometimento ósseo, com resultados semelhantes aos obtidos com a cirurgia de Mohs, porém com menor grau de complexidade.<sup>4</sup> A reconstrução com retalho local também está indicada para lesões limitadas e superficiais, quando necessária.<sup>1,5,9</sup> Para tumores com envolvimento ósseo, a amputação digital é o tratamento de escolha.<sup>1,3</sup> A radioterapia poderá ser utilizada nos casos inoperáveis, extensos, com comprometimento ósseo ou quando existe a indicação de diminuição do tamanho do tumor para posterior cirurgia. Grootenboers et al. demonstraram que com a realização da radioterapia obteve-se controle local e permanente de 92% dos doentes com apenas um caso com efeito adverso grave levando à amputação digital. Apesar da baixa incidência de metástases essa neoplasia é ainda, em geral, tratada primariamente por amputação.<sup>10</sup>

## CONCLUSÃO

O CEC subungueal pode assemelhar-se a outras condições clínicas comuns que acometem o aparelho ungueal, tais como onicomicose, verruga vulgar e psoríase. As lesões refratárias ao tratamento ou de apresentação incomum devem ser consideradas no diagnóstico diferencial com CEC. Assim, recomenda-se, que frente à suspeita desse diagnóstico, proceda-se ao raio-X e à biopsia do aparelho ungueal, que é recurso de fácil execução, possibilitando diagnóstico precoce e tratamento eficaz. É também importante o acompanhamento dos pacientes a longo prazo. ●

## REFERÊNCIAS

1. Wong TC, Ip FK, Wu WC. Squamous cell carcinoma of the nail bed: Three case reports. *J Orthopaedic Surg* 2004;12(2):248-52.
2. Baran, R. Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the nail unit. *J Egypt wom Dermatol Soc*. 2005; 2(1):1-8.
3. Dalle S, Depape L, Phan A, Balme B, Ronger-Savle S, Thomas, L. Squamous cell carcinoma of the nail apparatus: clinicopathological study of 35 cases. *Br J Dermatol*. 2007 156(5):871-4.
4. Pegas, JR, Fernandes, KKML, Prado, IDF, Bazzo, ILMS, Tebcherani, AJ, Cade, KV. Carcinoma espinocelular subungueal: relato de caso e revisão da literatura. *Surg Cosmet. Dermatol*. 2010; 2 (4) 316-8.
5. Patel PP, Hoppe IC, Bell WR, Lambert WC, Fleegler EJ. Perils of Diagnosis and Detection of Subungual Squamous Cell Carcinoma. *Ann Dermatol*. 2011; 23(Suppl. 3): s285-7.
6. Yip KM, Lam SL, Shee BW, Shun CT, Yang RS. Subungual squamous cell carcinoma: report of 2 cases. *J Formos Med Assoc* 2000; 99(8):646-9.
7. Guitart J, Bergfeld WF, Tuthill RJ, Tubbs RR, Zienowicz R, Fleegler EJ. Squamous cell carcinoma of the nail bed: a clinicopathological study of 12 cases. *Br J Dermatol*. 1990; 123(2):215-22.
8. Zabawski, EJ, Washak RV, Cohen JB, Cockerell CJ, Brown, SM. Squamous Cell Carcinoma of the Nail Bed: Is Finger Predominance Another Clue to Etiology? A Report of 5 Cases. *Cutis*. 2001;67(1): 59-64.
9. Jules B. Lipoff, AS, Klaus JB, Kishwer SN. Melanonychia Following Mohs Surgery for Recurrent Squamous Cell Carcinoma In Situ of the Nail Bed. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(4): 194-7.
10. Choonhakarn C, Ackerman AB. Keratoacanthomas: a new classification based on morphologic findings and on anatomic site. *Dermatopathology: Practical and Conceptual*. 2001; 7(1):7-16



## Relato de caso

## Doença de Bowen pigmentada periungueal tratada por cirurgia micrográfica

*Periungual pigmented Bowen's disease treated by micrographic surgery*

## Autores:

Luiza Soares Guedes Augusto Gomes<sup>1</sup>  
Bruna Sabatovich Villarejo Losifovich<sup>2</sup>  
Benjamin Solky<sup>3</sup>  
Thiago Jeunon de Souza Vargas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica dermatologista – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Acadêmica de Medicina da Faculdade Souza Marques – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Adult and Pediatric Dermatology – Westford (MA), USA.

<sup>4</sup> Responsável pelo Serviço de Dermatopatologia e preceptor do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

## Correspondência para:

Luiza Soares Guedes Augusto Gomes  
Av. General Venâncio Flores, 305 /  
sala 401 – Leblon  
22441-090 – Rio de Janeiro – RJ  
Rio de Janeiro – RJ  
Email: lsguedes@gmail.com

Data de recebimento: 24/03/2016

Data de aprovação: 03/12/2016

Trabalho realizado na clínica privada dos autores – Rio de Janeiro (RJ), Brasil  
Instituição: Consultório Privado

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831798>

## RESUMO

Apresenta-se um caso de doença de Bowen pigmentada na região periungueal, tratado com cirurgia micrográfica de Mohs. A doença de Bowen é um de carcinoma espinocelular *in situ*. Embora seja condição comum, a forma pigmentada é mais rara, sendo a localização periungueal ainda mais incomum. A doença de Bowen pigmentada se apresenta clinicamente como lesão acastanhada não uniforme, de superfície descamativa ou verrucosa, e é frequentemente confundida com outras doenças (queratose actínica pigmentada, queratose seborreica, melanoma, carcinoma basocelular, nevo). A dermatoscopia é de grande utilidade diagnóstica, terapêutica e na avaliação de recorrência.

**Palavras-chave:** doença de Bowen; carcinoma de células escamosas; dermoscopia

## ABSTRACT

*We report a case of pigmented Bowen's disease in the periungual region treated with Mohs micrographic surgery. Bowen's disease is a squamous cell carcinoma in situ. Although it is a common condition, the pigmented form is rarer, with periungual localization being even more uncommon. Pigmented Bowen's disease presents clinically as a non-uniform, desquamous or verrucous brownish lesion, and it is often confused with other diseases (pigmented actinic keratosis, seborrheic keratosis, melanoma, basal cell carcinoma, nevus). Dermoscopy is of great diagnostic and therapeutic value and is important in the evaluation of recurrence.*

**Keywords:** Bowen's disease; carcinoma, squamous cell; dermoscopy

## INTRODUÇÃO

A doença de Bowen (DB) é forma de carcinoma espinocelular (CEC) *in situ* descrita originalmente por John Bowen em 1912. Atualmente considera-se a DB sinônimo para CEC *in situ* para as lesões localizadas em áreas não anogenitais.<sup>1</sup>

O pico de incidência da doença ocorre na sétima década de vida, e a maioria dos estudos mostra aumento discreto da incidência em mulheres.<sup>1</sup>

As localizações mais frequentes do CEC *in situ* são a cabeça e o pescoço (áreas fotoexpostas), seguidas dos membros inferiores nas mulheres. O risco de progressão da DB para um CEC invasivo varia entre três e 5%.<sup>1</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, de 67 anos, fototipo III de Fitzpatrick, relatou o surgimento de lesão pigmentada e assintomática, cujo tamanho vinha aumentando, na base da unha do terceiro quirodáctilo da mão direita.

O paciente revelou-se imunocompetente, tendo negado ingestão de arsênico, trauma, queimaduras ou exposição à radiação ionizante no local.

Relatou histórico de carcinoma basocelular nodular na região supralabial, CEC na região frontal e lesão com laudo de proliferação melanocítica atípica na região abdominal.

Ao exame clínico foi observada lesão de pigmentação acastanhada, com leve descamação, bordas irregulares e limites imprecisos, localizada na região distal do terceiro quirodáctilo da mão direita, próximo à base da unha (Figura 1).

À dermatoscopia, observou-se a presença de glóbulos acastanhados, rede pigmentada com formação de estrias e alguns vasos puntiformes (Figura 2).



**Figura 1:** Lesão na região periungueal do terceiro quirodáctilo direito, com pigmentação acastanhada, leve descamação, bordas irregulares e limites imprecisos



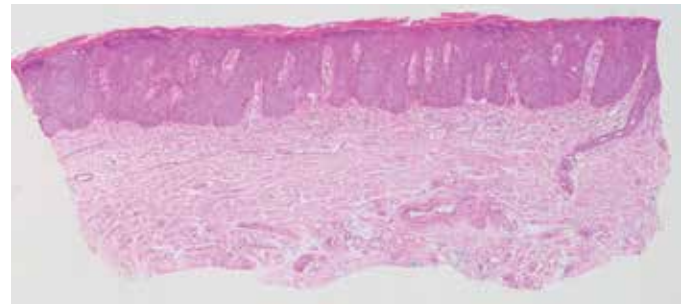
**FIGURA 2:** Dermatoscopia

Na dermatoscopia observa-se uma rede pigmentada, com formação de estrias na periferia e glóbulos

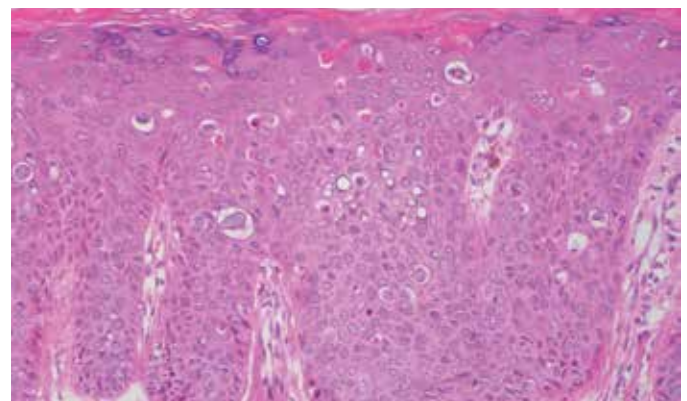
A principal hipótese diagnóstica levantada pelos autores foi de melanoma.

Realizou-se então biópsia incisional com punch, tendo sido enviado o material para análise histopatológica, que indicou como diagnóstico DB pigmentada (Figuras 3 e 4).

Após a confirmação diagnóstica, optou-se pelo tratamento por cirurgia micrográfica de Mohs (Figura 5). A cirurgia foi realizada com bloqueio anestésico local. A área do tumor foi removida com margem mínima, posicionando-se a lâmina em ângulo de 45 graus. O material foi dividido em número apropriado de seções, para permitir o processamento adequado, e corantes foram utilizados para permitir a orientação do material. Margens livres do tumor foram obtidas em três etapas: na primeira foi feita uma seção; na segunda, duas e na terceira também duas. O tamanho inicial da lesão era de 7x7mm, e o defeito final com as margens livres tinha 15x9mm. A ferida cirúrgica foi fechada com um enxerto retirado do antebraço direito. A matriz ungueal foi totalmente preservada.



**Figura 3:** Doença de Bowen periungueal. Hiperceratose e acantose com cones epidérmicos alongados e alargados. Nesse aumento panorâmico já é possível perceber o empilhamento nuclear e a perda de polaridade epitelial. HE, 20x



**Figura 4:** Doença de Bowen periungueal. Proliferação de queratinócitos escamosos de núcleos pleomórficos ocupando toda a espessura da epiderme. Células disqueratóticas são identificadas com facilidade. Há discreta pigmentação melânica no citoplasma dos queratinócitos basais que, em associação com o alongamento dos cones epidérmicos, resultam em padrão dermatoscópico reticular. HE, 400x



**FIGURA 5:** Defeito cirúrgico - cirurgia micrográfica de Mohs

Após 18 meses de seguimento o paciente não apresenta recidiva (Figura 6).

## DISCUSSÃO

A DB na localização periungueal é incomum e pode assumir diferentes aspectos, simulando lesão de melanoma acometendo a lâmina ungueal<sup>2</sup> ou mesmo se apresentando como paroníquia crônica.<sup>3,4</sup>

A dermatoscopia pode auxiliar no diagnóstico da DB, uma vez que os achados de vasos glomerulares e superfície descamativa estão presentes na maioria dos casos.<sup>2,5</sup> No entanto, na forma pigmentada, os achados de glóbulos, rede pigmentada e estrias também é frequente e confunde o diagnóstico com lesões melanocíticas, deixando a cargo do exame histopatológico a definição. Na histopatologia os glóbulos marrons podem corresponder à presença de melanófagos e/ou a um pequeno aumento no número de queratinócitos pigmentados.<sup>5</sup>



**Figura 6:** Após 18 meses da cirurgia, sem evidência de recidiva

O uso da dermatoscopia na DB também é descrito para avaliação de recorrência, após o tratamento com terapia fotodinâmica ou Imiquimod.<sup>6</sup>

A biópsia com *punch* é a mais indicada, em relação à curetagem ou biópsia com shaving, por incluir toda a espessura da epiderme e derme para avaliar se o tumor é invasivo.<sup>1</sup>

Por definição, a DB apresenta na histopatologia o envolvimento de toda a espessura da epiderme, caracterizado por queratinócitos atípicos em todos os níveis da epiderme espessada e também por figuras mitóticas nas camadas superiores da epiderme.<sup>5</sup>

Em relação à terapêutica, existem diversas opções descritas<sup>1</sup> para o CEC *in situ* como o uso de 5-Fluorouracil ou Imiquimod, a terapia fotodinâmica,<sup>7</sup> a radioterapia, o laser de CO<sub>2</sub>, a crioterapia, a excisão cirúrgica convencional e a cirurgia de Mohs.<sup>8</sup>

O melhor método para o tratamento do CEC *in situ* deve ser escolhido de acordo com o tamanho e a localização da lesão, e a condição clínica do paciente.

A localização periungueal é bastante rara, e há poucos casos descritos na literatura.<sup>9</sup> A DB nessa localização representa um desafio terapêutico devido ao risco de provocar grave incapacidade funcional.

Nesse caso, como se tratava de um CEC *in situ* e de localização periungueal da lesão, a escolha do melhor tratamento deveria levar em conta a preservação da função motora e sensitiva do dedo, com a maior probabilidade possível de cura.

Os tratamentos disponíveis foram discutidos com o paciente, expondo-se os riscos e benefícios de cada um deles.

Optamos então pela cirurgia micrográfica de Mohs, pois essa técnica, quando realizada por cirurgião experiente, é capaz de gerar altas taxas de cura,<sup>9</sup> além de dar ao paciente a chance de ter menor ferida cirúrgica, caso o tumor não apresente comprometimento extenso. Por outro lado, se fosse realizada a excisão cirúrgica comum, seria necessária margem de segurança protocolar de 5mm, o que, na região em que estava a lesão (falange distal do terceiro quirodáctilo), traria maior risco de alterações funcionais e estéticas do dedo.

Além disso, o uso de um tratamento tópico como Imiquimod ou terapia fotodinâmica foi discutido com o paciente e descartado diante da possibilidade de recidiva e de eventual acometimento ósseo no futuro, que poderia levar à amputação da falange distal.<sup>10</sup>

## CONCLUSÃO

A localização periungueal da DB pigmentada representa um desafio diagnóstico e terapêutico, apesar de se tratar de um CEC *in situ*.

Na dermatoscopia da DB pigmentada alguns achados podem levar à suspeita de melanoma, e somente o exame histopatológico poderá esclarecer o diagnóstico.

Existem diversas possibilidades terapêuticas, e a escolha do melhor tratamento depende da avaliação do risco de recidiva e da possibilidade de sequelas funcionais e estéticas. ●

## REFERÊNCIAS

1. Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologist's guidelines for the management of squamous cell carcinoma *in situ* (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):245-60.
2. Haenssle HA, Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Kreusch J, Stolz W, Argenziano G, et al. When all you have is a dermoscope - start looking at the nails. *Dermatol Pract Concept*. 2014;4(4):2
3. Giacomel J, Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G. Periungual Bowen Disease mimicking chronic paronychia and diagnosed by dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):e65-7.
4. Fung V, Sainsbury DC, Seukeran DC, Allison KP. Squamous cell carcinoma of the finger masquerading as paronychia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(2):e191-2.
5. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, Citarella L, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, et al. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1112-6.
6. Mun JH, Park JM, Song M, Jwa SW, Kim HS, Ko HC, et al. The use of dermoscopy to monitor therapeutic response of Bowen disease: a dermoscopic pathological study. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1382-5.
7. Zink BS, Valente L, Ortiz B, Caldas A, Jeunon T, Marques-da-Costa J. Periungual Bowen's disease successfully treated with photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013;10(4):535-7.
8. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2010;36(10):1544-53.
9. Singh S, Khaitan BK, Sharma MC, Seenu V, Kumawat M, Chatterjee P. Bowen's disease on finger: A diagnostic and therapeutic challenge. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(2):227-230.
10. Gong HS, Cho JH, Roh YH, Chung MS, Baek GH. Bone invasion by squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) of the finger during treatment with imiquimod 5% cream: case report. *J Hand Surg Am*. 2010;35(6):999-1002.



## Relato de Caso

### Autores:

Thaís Martins Tonso<sup>1</sup>  
 Caroline Romanelli<sup>2</sup>  
 Ana Laura Rosifini Alves Rezende<sup>3</sup>  
 Cíntia Mendes<sup>4</sup>  
 Ana Helena Kalies Oliveira<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Especializando em dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Coordenadora do Ambulatório de Tricologia e Dermatopediatria do Serviço de Dermatologia e Preceptora da Residência Médica do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Graduanda do sexto ano da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Médica – Médica residente de dermatologia do terceiro ano do Hospital e Maternidade Celso Pierro (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Thaís Martins Tonso  
 Av. John Boyd Dunlop, S/N – Jardim Londres  
 13034-685 – Campinas – SP  
**E-mail:** thaistonso@gmail.com

Data de recebimento: 26/10/2015

Data de aprovação: 22/09/2016

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica de Campinas – Campus II Hospital e Maternidade Celso Pierro – Campinas (SP), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum

## Imunoterapia tópica no tratamento da alopecia areata: a importância da fase de manutenção - relato de dois casos

*Topical immunotherapy in the treatment of alopecia areata: the importance of the maintenance phase - report of two cases*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831722>

### RESUMO

A alopecia areata é afecção autoimune relativamente comum. Tem curso imprevisível e etiologia ainda não elucidada por completo. Seu tratamento deve ser individualizado, e visa suprimir a fase de atividade da doença. Para tal, estão disponíveis numerosas alternativas, porém, até então, nenhuma delas se mostrou curativa ou preventiva. Relatam-se aqui os casos de duas pacientes, com 18 e 43 anos, com diagnóstico de alopecia areata, submetidas à imunoterapia tópica com difenciprone, tendo obtido resultados díspares. São descritos os procedimentos de aplicação, os resultados obtidos e o seguimento clínico.

**Palavras-chave:** terapêutica; imunoterapia; alopecia em áreas; doenças autoimunes

### ABSTRACT

*Alopecia areata is a relatively common autoimmune condition. It has an unpredictable course and its etiology has not yet been fully elucidated. Its treatment must be individualized, and aims at suppressing the phase of activity of the disease. Thus, many alternatives are available; however, none of them have been curative or preventive so far. We report the cases of two patients, aged 18 and 43 years, diagnosed with alopecia areata, who underwent topical immunotherapy with diphencyprone, and obtained different results. The application procedures, the results obtained and the clinical follow-up are described.*

**Keywords:** therapeutics; immunotherapy; alopecia areata; autoimmune diseases

### INTRODUÇÃO

Alopecia areata (AA) é afecção sistêmica, autoimune, caracterizada por perda de pelos, sem processo cicatricial ou inflamatório associado.<sup>1</sup> Seu curso é imprevisível, e a resposta aos tratamentos, extremamente variável.

A prevalência mundial da AA varia de 0,1% a 0,2%; 85,5% dos casos ocorrem em pacientes até 40 anos. A incidência equivale entre os sexos; casos extensos, entretanto, predominam nos homens.<sup>1,2</sup> Sua etiologia permanece incerta; sabe-se que há influência de fatores genéticos, autoimunes e ambientais.

A influência de fatores genéticos torna-se evidente quando se observa a incidência em parentes de primeiro grau, a concordância entre gêmeos monozigóticos e as análises de ligações genéticas. Madani et al. demonstraram que a AA é doença poligênica de penetrância incompleta.<sup>3</sup> Foi também demonstrada a associação de antígenos leucocitários humanos (HLA) à suscetibilidade para AA (HLA-DRB1\*0401 e DQB1\*0301).<sup>4</sup>

O caráter autoimune da afecção é fortalecido pela comitância de AA com outras desordens autoimunes e pela resposta terapêutica a imunossuppressores. Estudos demonstraram que fatores ambientais podem deflagrar a agressão autoimune; entre eles, estresse emocional ou físico, infecções e atuação de hormônios.<sup>4</sup> Destacam-se o hormônio liberador de corticotrofina e o hormônio estimulante de alfa-melanócitos; ambos têm expressão aumentada em indivíduos com AA.<sup>1</sup>

Em resumo, indivíduos geneticamente predispostos, expostos a fatores ambientais, desenvolvem distúrbio autoimune com inflamação mediada por linfócitos T contra o bulbo capilar, gerando a desregulação no ciclo folicular.

O diagnóstico dessa entidade é clínico; a tricoscopia e o exame anatomopatológico podem auxiliar. Na tricoscopia é possível encontrar pontos pretos, pontos amarelos e pelos em exclamação. No exame anatomopatológico, na fase aguda, encontra-se infiltrado linfocítico (T CD4+ e T CD8+) peribulbar em pelos anágenos, com aspecto de “enxame de abelhas”. Durante atividade, a relação CD4/CD8 encontra-se aumentada e é responsável por manter os folículos em estado distrófico na fase anágena, levando-os precocemente à fase telógena.<sup>1</sup> Na fase subaguda, grande número de pelos em fases catágena e telógena será encontrado, e, na fase crônica, a miniaturização dos folículos.

O tratamento da AA visa suprimir a fase de atividade. As opções são numerosas, embora nenhuma terapia se tenha mostrado curativa ou preventiva.<sup>3</sup>

## RELATO DE CASOS

Duas pacientes com AA, com acometimento de área superior a 50% do couro cabeludo, foram atendidas no Ambulatório de Tricologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Celso Piero, da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, entre dezembro de 2012 e junho de 2015.

Paciente 1: 43 anos, branca, com diagnóstico prévio de transtorno de ansiedade. Referia perda capilar progressiva há dois anos, negando tratamento prévio.

Paciente 2: 18 anos, parda, estudante; na primeira consulta, referia perda capilar progressiva há um ano, e uso prévio de minoxidil tópico, sem melhora.

Ambas, após diagnóstico clínico, documentação fotográfica das lesões e orientações a respeito do caráter da afecção e seus possíveis tratamentos, foram submetidas à imunoterapia tópica com difenciprone (DPCP).

Utilizamos DPCP em veículo acetona, armazenado em frasco âmbar. As concentrações disponíveis são: 0,001%, 0,025%, 0,05%, 0,1%, e 2%; a droga é proveniente de farmácia de manipulação já nas referidas diluições (Figura 1).

As aplicações foram realizadas no couro cabeludo, com cotonete embebido na solução (Figura 2). Em todas as sessões as pacientes foram orientadas a evitar exposição solar e manter a substância no local, sem contato com água por 48 horas. Após esse período recomendou-se a remoção com água corrente.

A primeira aplicação (sensibilização) foi realizada com DPCP 2%, em área com diâmetro de 2cm.<sup>5</sup> Após duas semanas, constatada resposta adequada (eritema discreto e prurido leve



**FIGURA 1:** Apresentação da DCPC em veículo acetona, armazenada em frasco âmbar. As concentrações disponíveis são: 0,001%, 0,025%, 0,05%, 0,1% e 2%



**FIGURA 2:** Aplicações realizadas no couro cabeludo, com cotonete embebido na solução

na área tratada, 36 horas após aplicação), iniciaram-se aplicações semanais, ipsilaterais ao lado sensibilizado, com DPCP 0,001%. Procedeu-se ao aumento gradual da concentração da substância a cada aplicação (0,001%, 0,025%, 0,05%, 0,1%), até que a paciente apresentasse resposta mais intensa do que a definida como adequada; nesse ponto, a concentração foi fixada para cada uma das pacientes, prosseguindo-se o tratamento com aplicações semanais.

Após surgimento de repilação no lado inicialmente tratado, foi iniciado o tratamento bilateral.

## RESULTADOS

As pacientes apresentaram início de repilação após dois meses de tratamento, com aspecto cosmeticamente aceitável após nove meses. Ambas toleraram concentração máxima de 0,05% e não apresentaram efeitos colaterais.

Excelente resposta foi alcançada nos dois casos, porém a paciente 1, após 11 meses de tratamento, com repilação quase completa, abandonou o seguimento durante dois meses. Nesse período, interrompeu as aplicações de DPCP abruptamente.

Ao retornar, apresentava novamente perda capilar difusa. As aplicações de DPCP foram reiniciadas, porém, diante do insucesso, outras drogas foram associadas: Acetato de metilprednisolona 5mg/ml intralesional, prednisona 1mg/kg/dia durante 60 dias e metotrexato 15 mg/semana durante 120 dias. A despeito dessas medidas, manteve a perda capilar progressiva (Figura 3).

A paciente 2 manteve seguimento regular, sem intercorrências. Apresentou repilação completa, encontrando-se em processo lento e gradual de retirada da droga (Figura 4).

## DISCUSSÃO

A AA é afecção relativamente comum. Não acarreta ameaça à vida, mas causa estresse psicológico e impacto na qualidade de vida.<sup>1</sup>

Seu tratamento é determinado pela idade do indivíduo e pelo grau de acometimento da doença.<sup>6</sup> Maiores de dez anos, com acometimento superior ou igual a 50% do couro cabeludo, têm como primeira opção a imunoterapia tópica,<sup>7</sup> cujo mecanismo de ação não é elucidado. Sabe-se que a aplicação de um sensibilizante primário causa dermatite, com consequente desvio dos linfócitos perifoliculares envolvidos na patogênese da AA para a epiderme. Isso resulta na alteração da relação perifolicular entre linfócitos CD4+/CD8+, causando apoptose de linfócitos

T autorreativos e modulação de citocinas pró-inflamatórias.<sup>8</sup>

Há três sensibilizantes primários descritos: dinitrocloreto de benzeno (DNCB), dibutilester do ácido esquárico (Sadbe) e difenciprone (DPCP), a escolha atual. DNCB é proscrito por potencial mutagênico, e o Sadbe, por ser instável em acetona, é reservado para pacientes não responsivos à sensibilização por DPCP.<sup>3</sup>

O uso de DPCP para o tratamento da AA foi descrito em 1983 por Happle et al.<sup>9</sup> posteriormente diversos estudos comprovaram sua eficácia. Os efeitos colaterais mais comumente descritos são prurido, eczema local moderado, linfadenopatia regional e urticária de contato. Raramente são observados eritema multiforme, discromias e vitiligo.<sup>5,8,10</sup>

A resposta à terapia pode ocorrer até dois anos após o início de tratamento; 59% dos pacientes apresentam resposta nos primeiros seis meses, 26% entre seis meses e um ano, 10% entre um e dois anos, e 5% após dois anos.<sup>10</sup> Recomenda-se, portanto, que o tratamento não seja descontinuado antes de dois anos.

Dados quanto à eficácia da imunoterapia com DPCP são variáveis. O maior ensaio clínico já realizado mostrou taxa total de sucesso de 60%; todavia, entre aqueles com AA total/AA universal, essa taxa foi de 17,4%. Ainda nesse ensaio, constatou-se que 38% dos pacientes com boa resposta, a mantiveram após 31

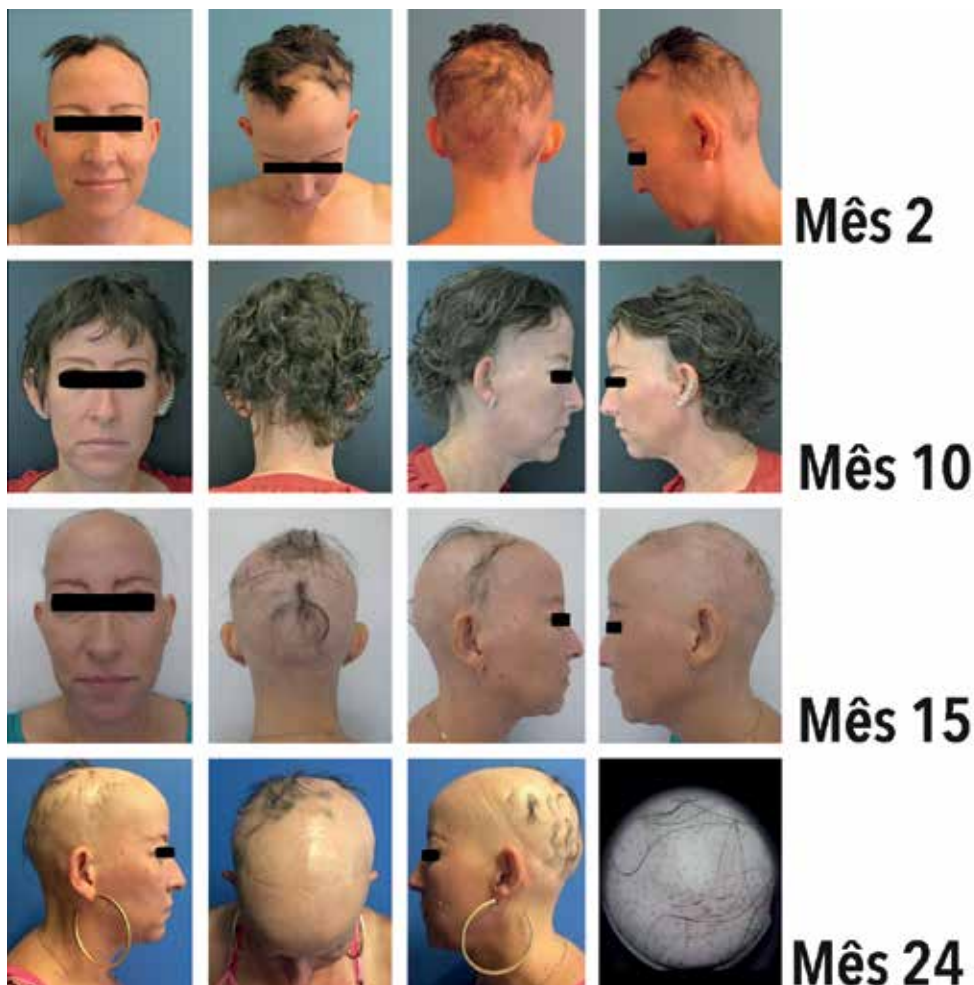


FIGURA 3: Evolução da paciente 1



Figura 4: Evolução da paciente 2

meses de seguimento, tendo sido esse fato atribuído à redução lenta da concentração, seguida da suspensão da droga.<sup>7</sup>

Fatores associados à pior resposta à imunoterapia tópica foram idade precoce de início da doença, tempo prolongado de perda capilar, tempo de doença instalada, antecedentes pessoais de atopia e de AA, acometimento ungueal, e outra desordem autoimune associada. O principal fator associado à recidiva foi a suspensão abrupta da terapia.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, concluímos que a imunoterapia tópica é opção segura e efetiva no tratamento da AA. Seu uso deve ser feito de forma prolongada, e, após melhora clínica completa, a redução da droga deve ser realizada de maneira lenta e parcimoniosa, evitando-se assim as recidivas. ●

## REFERÊNCIAS

- Islam N, Leung PSC, Huntley AC, Gershwin ME. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(2):81-9.
- Lundin M, Chawa S, Sachdev A, Bhanusali D, Seiffert-Sinha K, Sinha A. Gender Differences in Alopecia Areata. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(4):409-13.
- Madani S, Shapiro J, et al. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(4):549-66.
- Alzolibani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatoven APA* 2011; 20(4): 191-8.
- Donovan J, Salsberg JM. The safety and efficacy of diphencyprone for the treatment of alopecia areata in children. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):1084-5.
- Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British association of dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2012; 166 (5):916-26.
- El-Zawahry BM, Azzam OA, Zaki NS, Abdel-Raheem HM, Bassiouny DA, Khorshied MM. PTPN22 gene polymorphism in Egyptian alopecia areata patients and its impact on response to diphencyprone immunotherapy. *Gene*. 2013; 523(2):147-51.
- Durdu M, Özcan D, Baba M, Seçkin D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: A retrospective case series. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(4): 640-50.
- Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983;63(1):49-52.
- Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, Bergfeld WF. Clinical Efficacy of Diphenylcyclopropenone in Alopecia Areata: Retrospective Data Analysis of 50 Patients. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2015;17(2):50-5.



## Relato de Caso

### Autores:

Rossana Catanhede F. de Vasconcelos<sup>1</sup>  
 Karla Leonardi Azuaga<sup>2</sup>  
 Renata Trefiglio Eid<sup>2</sup>  
 Gêssica Cantadori Funes Arenas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Preceptora do Departamento de Dermatologia da Universidade Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Residente de dermatologia da Universidade Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Bióloga – São Paulo (SP), Brasil

### Correspondência para:

Rossana Cantanhede Farias de Vasconcelos  
 Rua Tavares Bastos 68 / apt 52 – Perdizes  
 05012020 – São Paulo – SP  
**E-mail:** rossana\_farias@yahoo.com

Data de recebimento: 13/06/2014

Data de aprovação: 14/08/2014

Trabalho realizado na Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum

# A utilização de plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia areata de difícil controle

*Use of platelet-rich plasma in the treatment of difficult-to-control alopecia areata*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831504>

## RESUMO

A alopecia areata pode causar problemas psicológicos significativos devido à natureza imprevisível da doença, que resulta na perda de cabelos e/ou pelos. Relata-se o caso de paciente apresentando alopecia areata de difícil tratamento, com resposta satisfatória após aplicações intralesionais de corticosteroide, mas que apresentou recidiva e atrofia; optou-se então por realizar aplicações intralesionais de plasma rico em plaquetas, com melhora do quadro. A técnica mostrou bom resultado nesse caso isolado, revelando-se terapêutica potencialmente útil no tratamento da alopecia areata.

**Palavras-chave:** alopecia em áreas; corticosteroides; plasma rico em plaquetas

## ABSTRACT

*Alopecia areata can cause significant psychological problems due to the unpredictable nature of the disease, which results in hair loss. We report the case of a patient presenting alopecia areata of difficult treatment, with satisfactory response after intralesional applications of corticosteroid, but that showed recurrence and atrophy; it was then decided to perform intralesional applications of platelet-rich plasma, with improvement of the condition. The technique showed good results in this isolated case, proving to be a potentially useful therapy in the treatment of alopecia areata.*

**Keywords:** alopecia areata; adrenal cortex hormones; platelet-rich plasma

## INTRODUÇÃO

Alopecia areata (AA) é condição inflamatória crônica que resulta na perda de cabelos e/ou pelos, acometendo até 2% da população.<sup>1</sup> Vários fatores têm sido implicados em sua etiopatogenia.<sup>2</sup> O quadro clínico é caracterizado por placas de alopecia únicas ou múltiplas, podendo atingir até 100% do couro cabeludo e pelos do corpo.<sup>2</sup> O diagnóstico é clínico, porém a dermatoscopia e a biópsia podem ser úteis como exames complementares. Os fatores que indicam pior prognóstico são a extensão ou o padrão oofásico de perda de cabelos.

O curso da AA é variável. As opções terapêuticas são inúmeras e variam de acordo com a extensão do quadro. Atualmente existem duas principais opções apoiadas em evidências, que são os glicocorticoides (tópicos e/ou intralesionais) e a imunoterapia de contato.<sup>1</sup>

O objetivo da utilização do plasma rico em plaquetas (PRP) é acelerar a regeneração tecidual, partindo do princípio

da influência das plaquetas nos processos de hemostasia, inflamação, regeneração e cicatrização, onde existe a produção de fatores de crescimentos derivados das plaquetas (PDGF) que provocam a proliferação e diferenciação celular até o reparo e total regeneração do tecido lesado.<sup>3</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente de 43 anos, do sexo feminino, com história de queda de cabelo há um ano, apresentava ao exame clínico placas difusas de alopecia no couro cabeludo, clinicamente características de AA. (Figura 1). À dermatoscopia com luz polarizada foram observados vários pontos pretos que demonstram atividade da doença, além de pelos *velus*, *moniletrix like* e pelos quebrados (Figura 2).

Como antecedentes apresentava história de cirurgia bariátrica há três anos, e dois episódios prévios de alopecia areata tratados com corticosteroide intralesional.

Nos resultados de exames laboratoriais apresentava TSH 12,3 e ferritina 4. Após tratamento com normalização dos parâmetros citados, iniciou-se uso de minoxidil tópico a 5% e triancinolona intralesional na diluição de 10mg/ml. Houve resposta positiva inicial, porém após três meses observaram-se recidiva e atrofia. Foi introduzido então corticosteroide sistêmico, sem resposta. Na evolução, a paciente passou a apresentar progressão do quadro no couro cabeludo e acometimento do supercílio, optando-se a seguir por aplicações intralesionais de

PRP, após assinatura do termo de consentimento pela paciente.

Foram feitas três aplicações com intervalos de três semanas. Em cada sessão, a paciente foi submetida a coleta de sangue realizada por biólogo responsável; logo a seguir, o PRP foi processado em concentração média de 6,5x em comparação ao volume basal do paciente, seguindo-se os procedimentos registrados no Protocolo Cantadori (Reg. 508.102 – Biblioteca Nacional do RJ), respeitando-se todas as normas de biossegurança e assepsia.

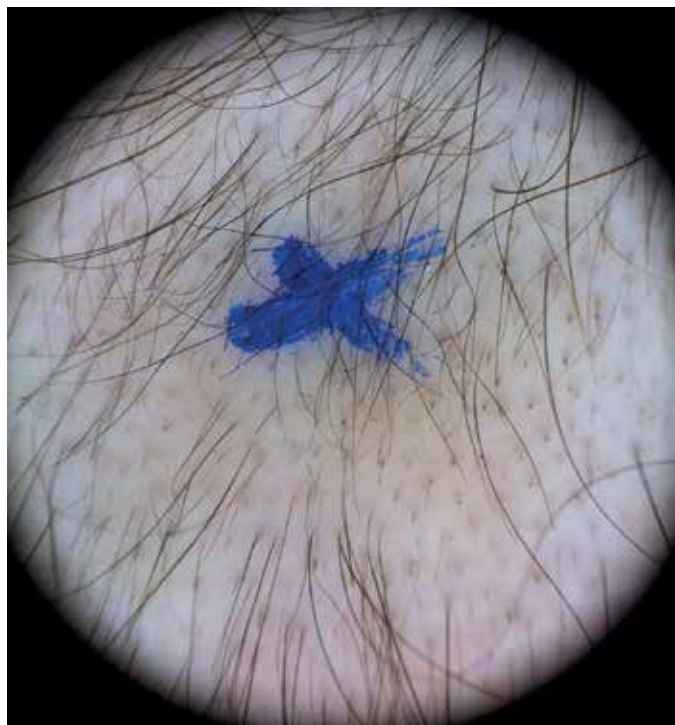
As infiltrações foram realizadas por médica, com material estéril e agulhas 26G ½. Foram aplicados 0,2ml de PRP no plano intradérmico em cada ponto da região acometida, com espaços de 2cm.

Após a primeira sessão já se pôde observar repilação importante, com melhora da atrofia (Figura 3). No final das três sessões foi observada repilação da área aos exames clínico e dermatoscópico (Figuras 4 e 5).

## DISCUSSÃO

Nos casos de AA, a melhora aparente seguida da recidiva pode ser angustiante. Um dos mais importantes aspectos do tratamento é a informação ao paciente sobre a natureza da evolução da doença e as limitações dos tratamentos existentes.

O PRP é produto derivado do processamento laboratorial do sangue autólogo, descrito no início dos anos 1970 por Matras e sua equipe. Atualmente algumas áreas como cirurgia plástica, ortopedia, odontologia, além da cirurgia cardiovascular já o utilizam. Na dermatologia, o PRP vem sendo utilizado com o intuito de promover a aceleração da cicatrização de feridas, como tratamento coadjuvante de rejuvenescimento, alopecias e mesmo após sessões de laser.<sup>4</sup>



**FIGURA 1:** Dermatoscopia realizada à luz polarizada previamente ao tratamento, visualizando-se: vários pontos pretos, o que demonstra atividade da doença, além de pelos *velus*, *moniletrix like* e pelos quebrados



**FIGURA 2:** Dermatoscopia realizada à luz polarizada pós-tratamento, visualizando-se: vários pelos *velus* e repilação intensa no local. Existência de apenas um pelo tonsurado na mesma região analisada previamente ao tratamento



**FIGURA 3:** Placas de alopecia difusas no couro cabeludo antes do tratamento



**FIGURA 4:** Após a primeira sessão já se pôde observar repilação importante das áreas, bem como melhora da atrofia que havia na região



**FIGURA 5:** 30 dias após a terceira sessão

No PRP existe acúmulo de fatores de crescimento (FC), devido à concentração de plaquetas, que fica em torno de um milhão por milímetro cúbico de sangue. Esses fatores de crescimento são conhecidos na literatura como PDGF, fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento transformador  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), fator de crescimento de células endoteliais (VEGF), além de glicoproteínas adesivas como a fibronectina e a trombospodina, que são importantes constituintes da matriz extracelular provisória.<sup>5</sup> Outros FCs também são citados por diferentes autores, tais como fator de crescimento da epiderme (EGF) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF).<sup>6</sup> Ocorre a ativação de monócitos, transformando-os em macrófagos, cuja função é remover componentes danificados, fazendo a limpeza biológica no tecido; além de fagocitose, também secretam fatores quimiotáticos que atraem outras células inflamatórias, produzem prostaglandinas que funcionam como moduladores biológicos importantes nos mecanismos de manutenção da homeostasia, e potentes vasodilatadores que aumentam a permeabilidade dos microvasos.<sup>3</sup> Os macrófagos ainda produzem muitos FC, tais como PDGF, TGF- $\beta$ , FGF e VEGF, que se destacam como principais citocinas necessárias na formação de granulação.

Muitos autores citam os FC como moduladores da resposta inflamatória, além de sua capacidade de induzir o processo de remodelagem e cicatrização em vários tipos de lesões, não ocasionando prejuízos ao paciente.<sup>7</sup>

Mates, em sua tese sobre a aplicação do PRP em cirurgias de microimplantes capilares, verificou a ação dos FC no crescimento e densidade capilares, mostrando diminuição abrupta da apoptose, estímulo de angiogênese e de novas e eficientes mitoses para o reinício da nova fase anágena.<sup>8</sup> Outro estudo cita também um marcador de proliferação celular (Ki67), que se encontra mais elevado nos pacientes tratados com o PRP.

Na paciente do presente estudo, observamos melhora do quadro logo após a primeira aplicação. Poderiam estar envolvidos

no mecanismo de ação: o efeito de estímulo no folículo piloso, a angiogenese e a ação moduladora da resposta inflamatória local. Também não é possível afastar completamente a hipótese de repilação espontânea.

Na literatura, um estudo feito com 45 pacientes portadores de alopecia areata mostrou aumento significativo do crescimento capilar nos pacientes tratados com o PRP, com remissão completa em mais da metade deles, e taxa de recidiva pouco significativa.<sup>9</sup> Em outro estudo, 20 pacientes com diagnóstico de AA de difícil controle foram tratados com PRP durante um ano, tendo sido observadas apenas uma recidiva e ausência de efeito colateral.<sup>10</sup>

## CONCLUSÃO

Apesar de muitos estudos, o tratamento da AA, em alguns casos, ainda representa grande desafio. A AA pode causar problemas psicológicos significativos devido a sua natureza imprevisível. Assim, trabalhos que propõem novas opções terapêuticas se tornam relevantes.

A técnica de infiltração do PRP mostrou-se método promissor para os casos de difícil controle ou para os que apresentem importantes áreas de atrofia. Neste caso isolado foi observada aparente resposta efetiva, porém existe necessidade de mais estudos para melhor avaliação dos resultados e elucidação dos mecanismos de ação. ●

## REFERÊNCIAS

1. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(1):15-8.
2. Alkhalifah A. Alopecia areata update. *Dermatol clinics* 2013;31(1):93-108.
3. Pontual MAB; Magini R. S. Plasma Rico em Plaquetas PRP e fatores de crescimento das pesquisas científicas à Clínica Odontológica. Ed. Santos, SP, 2004
4. Monteiro MR. Plasma rico em plaquetas em dermatologia. *Surg Cosmet Dermatol* 2013;5(2):155-9.
5. Mendonça RJ, Coutinho-Netto J. Aspectos Celulares da Cicatrização. *An Bras Dermatol*. 2009; 84 (3): 257-62.
6. Rocha JCT. Terapia Laser, Cicatrização Tecidual e Angiogênese. *RBPS* 2004;17(1):44-48.
7. Herculano J, Gonçalves JC, Cury VF. Moduladores Biológicos e Fatores de Crescimento na Regeneração Periodontal. *PerioNews*. 2011; 5(2):151-6.
8. Vasconcelos RCF, Azuaga K, Arenas GCF, Vasconcelos JGF, Borelli NS. A aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento da alopecia androgenética. *Surg Cosmet Dermatol* 2018;8(2):130-7.
9. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, Rinaldi F. A randomized, double-blind, placebo- and active controlled, half head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013; 169(3): 690-4.
10. Singh S. Role of platelet-rich plasma in chronic alopecia areata: Our centre experience. *Indian J Plast Surg*. 2015; 48(1): 57- 9.



## Relato de Caso

### Autores:

Jayme de Oliveira Filho<sup>1</sup>  
 Mariana Lacerda Junqueira Reis<sup>2</sup>  
 Andrea Penhalber Frange<sup>3</sup>  
 Nilceo Schwery Michalany<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doutor em dermatologia, professor titular da Dermatologia da Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Médica dermatologista – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Especializanda em dermatologia pela Universidade de Santo Amaro (Unisa) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Mestre em patologia pela Universidade Federal de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Jayme de Oliveira Filho  
 Rua Cincinato Braga, 37 Cj. 91  
 01333 011 – São Paulo – SP  
**E-mail:** jayme@tezdermatologia.com.br

Data de recebimento: 01/06/2015

Data de aprovação: 28/08/2016

Trabalho realizado na clínica privada dos autores – São Paulo (SP), Brasil.

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum

## Exostose subungueal: resultado estético e funcional satisfatório cinco anos após a exereze

*Subungual exostosis: satisfactory aesthetic and functional outcome five years after exeresis*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831655>

### RESUMO

Relato de caso de paciente do sexo feminino de 16 anos de idade com diagnóstico de exostose subungueal no hálux direito com diagnóstico clínico e histopatológico, submetida a exérese total da lesão e acompanhamento durante cinco anos com excelente resultado estético.

**Palavras-chave:** exostose; neoplasias ósseas, procedimentos cirúrgicos dermatológicos

### ABSTRACT

*Case report of a 16-year-old female patient with diagnosis of subungual exostosis in the right hallux with clinical and histopathological diagnosis, submitted to total excision of the lesion and follow-up for five years with excellent aesthetic result.*

**Keywords:** exostoses; bone neoplasms; dermatologic surgical procedures

## INTRODUÇÃO

A exostose subungueal é tumor ósseo benigno, envolto por cápsula fibrocartilaginosa que acomete principalmente a falange distal do hálux, com maior ocorrência em adolescentes e adultos jovens do sexo feminino.<sup>1</sup> Sua etiologia permanece desconhecida, com provável associação a traumas prévios o que explicaria sua maior ocorrência no primeiro pododáctilo. Clinicamente apresenta-se como nódulo ou tumoração endurecida dolorosa em extremidade distal que produz levantamento e deformidade da unha. Entre os diagnósticos diferenciais podemos citar tumores malignos, verruga viral, fibroma, granuloma piogênico ou osteocondroma subungueal. A realização de um exame de imagem, como ultrassonografia ou radiografia permite a visualização do crescimento ósseo anormal com opacidade e comprometimento de partes moles. Histologicamente o tumor é formado por um núcleo de osso

trabecular envolvido por uma cápsula fibrocartilaginosa.<sup>2-4</sup> O tratamento baseia-se na remoção cirúrgica e acompanhamento para evitar recidivas locais.<sup>5-6</sup>

## RELATO DE CASO

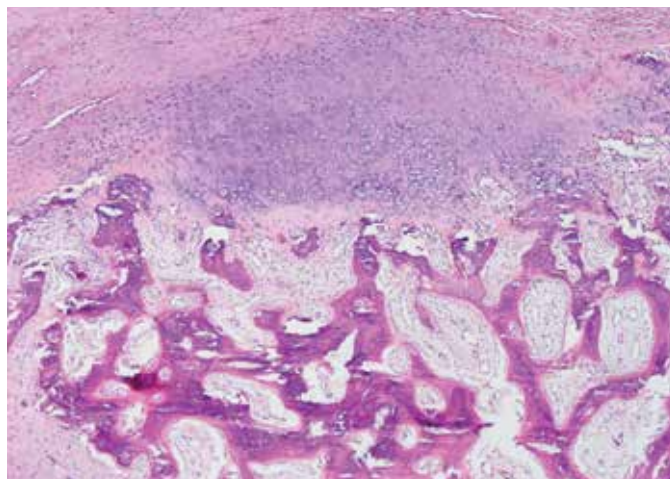
Paciente do sexo feminino, 16 anos, fototipo II, apresentando ao exame dermatológico excrescência óssea dolorosa em hálux direito (Figura 1). Realizada ultrassonografia da lesão pré cirúrgica que elucidou irregularidade do contorno ósseo da falange distal do primeiro pododáctilo. Foi efetuada a exérese marginal completa da lesão com envio do material para análise histopatológica, que confirmou o diagnóstico de exostose óssea (Figuras 2 e 3). Cinco meses após a cirurgia (Figura. 4) a radiografia e ultrassonografia apresentavam-se sem alterações, com lâminas ungueais normais. No período pós-operatório o



**FIGURA 1:** Saliência óssea dolorosa no hálux direito



**FIGURA 2:** Exérese cirúrgica completa da exostose subungueal



**FIGURA 3:** Leito ungueal apresentando no córion reticular lesão hiperplásica nodular, cuja a área central é constituída por tecido osteoide envolto por tecido cartilaginoso hialino



**FIGURA 4:** Cinco meses após a cirurgia



**FIGURA 5:** Após cinco anos, excelente resultado estético sem distrofia ungueal

paciente já dizia estar satisfeito pela ausência de dor e pela boa aparência da região. Após cinco anos, pudemos observar um excelente resultado estético, sem distrofia ungueal e ausência de comprometimento funcional do hálux acometido (Figura 5).

## DISCUSSÃO

A exostose subungueal é tumor benigno raro, porém representa a afecção óssea mais frequentemente associada a lesão ungueal, com provável etiologia traumática. O diagnóstico é clínico com a realização complementar de radiografia. No caso descrito a paciente apresentava alteração da falange distal com irregularidade do contorno ósseo, característico da doença. A dor é sintoma muito frequente por se tratar de alteração óssea. A presença desse sintoma torna-se importante quando da consideração de diagnósticos diferenciais, tais como tumores malignos, verruga viral, fibroma, granuloma piogênico ou osteocondroma subungueal.<sup>7</sup> O tratamento cirúrgico com a ressecção de toda a área tumoral é a terapêutica preconizada, com o objetivo de minimizar danos ao leito e matriz ungueais e evitar a onicodistrofia, uma complicação comum do tratamento. A paciente em questão, após cinco anos da realização da exérese apresentou excelente resultado estético, sem distrofia ungueal, ausência de comprometimento funcional do hálux acometido e, o mais importante, sem recidiva local. ●

## REFERÊNCIAS

1. Larralde, M; Boggio, P; Abad, ME; Pagotto, B; Castillo, A. Exostosis subungueal en un adolescente de 14 años. Arch Argent Pediatr. 2009;107(4): 349-52.
2. DaCambra MP; Gupta SK; Ferri-de-Barros F. Subungual exostosis of the toes: a systematic review. Clin orthop Relat Res. 2014;472(4): 1251-9.
3. Small, O. Exostosis subungueal: a propósito del manejo quirúrgico / Subungueal exostosis: surgical management. Dermatol peru. 2009;19(2): 144-9.
4. Sampaio SAP, Rivitti EA. Onicosis. "In": Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3ªed. São Paulo: Artes Médicas; 2007. p.441-53.
5. Simon MJ; Pogoda P; Hövelborn F; Krause M; Zustin J; Amling M; Barvenick F. Incidence, histopathologic analysis and distribution of tumours of the hand. BMC Musculoskelet Disord. 2014; 15: 182.
6. Damron TA. Subungual exostosis of the toes: a systematic review. Clin Orthop Relat Res. 2014;472(4):1260-1
7. Valero J; Gallart J; Gonzalez D; Deus J; Lahoz M. Subungual squamous cell carcinoma and exostosis in third toe--case report and literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28(10): 1292-7

# Microagulhamento no tratamento de cicatrizes atróficas de acne: série de casos

*Microneedling in the treatment of atrophic acne scars: case series*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831860>

## RESUMO

Cicatrizes de acne presentes ao fim da fase inflamatória da acne vulgar vêm sendo tratadas com procedimentos que estimulam a produção de colágeno, como o microagulhamento. Foram selecionados seis pacientes que apresentavam cicatrizes de acne. O microagulhamento foi realizado com agulhas de 2,5mm. Observou-se melhora subjetiva em todos os pacientes. Na técnica de indução percutânea de colágeno há liberação de citocinas, fatores de crescimento e angiogênese, com produção final de colágeno tipo I, tornando o microagulhamento excelente opção para o tratamento das cicatrizes de acne, tanto por seu custo/benefício quanto por não afastar o paciente de suas atividades diárias.

**Palavras-chave:** acne vulgar; cicatriz; resultado de tratamento

## ABSTRACT

*Acne scars present at the end of the inflammatory phase of acne vulgaris have been treated with procedures that stimulate the production of collagen, such as microneedling. Six patients with acne scars were selected. Microneedling was performed with 2.5 mm needles. Subjective improvement was observed in all patients. In the technique of percutaneous collagen induction there is release of cytokines, growth factors and angiogenesis, with final production of type I collagen, making microneedling an excellent option for the treatment of acne scars, both for its cost/ benefit and for not drawing patients away from their daily activities.*

**Keywords:** acne vulgaris; cicatrix; treatment outcome

## Relato de caso

### Autores:

Cândida Naira Lima e Lima Santana<sup>1</sup>  
Daniele do Nascimento Pereira<sup>1</sup>  
Jaqueline Barbeito de Vasconcellos<sup>1</sup>  
Vanessa de Carvalho Lacerda<sup>1</sup>  
Barbara Nader Vasconcelos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica dermatologista – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Preceptora da Pós-graduação em Dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

### Correspondência para:

Cândida Naira Lima e Lima Santana  
Boulevard 28 de Setembro, 77 –  
Vila Isabel  
20551-030 – Rio de Janeiro – RJ  
**E-mail:** candidanaira@gmail.com

**Conflito de Interesses:** Nenhum

**Suporte financeiro:** Nenhum

Data de recebimento: 12/07/2016

Data de aprovação: 22/09/2016

Trabalho realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.



## INTRODUÇÃO

A acne vulgar é uma das doenças de pele mais comuns. Após o término da fase inflamatória ativa, grande parte dos pacientes apresenta cicatrizes atróficas.<sup>1</sup> Estudos confirmaram seu impacto psicossocial demonstrando maior incidência de transtornos como personalidade introvertida e depressão nos pacientes com cicatrizes de acne grave,<sup>2</sup> sendo, assim, um problema estético e psicológico. Procedimentos ablativos objetivando estímulo e remodelamento do colágeno são preconizados pela dermatologia há muito tempo. Na atualidade existe uma tendência a procedimentos menos invasivos, objetivando reduzir as complicações e promover o retorno rápido do paciente às atividades diárias. O microagulhamento tem sido descrito como técnica praticamente indolor, simples e de tecnologia minimamente invasiva.<sup>3</sup> Apresenta-se nesse contexto como boa opção e tem como princípio o estímulo na produção de colágeno, sem provocar a desepitelização total observada em algumas técnicas ablativas.

## SÉRIE DE CASOS

O procedimento foi realizado em seis pacientes (cinco do sexo feminino e um do sexo masculino). A idade variou de 21 a 33 anos, com média de 26,6 anos. O fototipo (classificação de Fitzpatrick) em quatro pacientes foi o IV, e em dois foi o III (Tabela 1). Quatro dos seis pacientes fizeram uso de isotretinoína oral antes do procedimento, com dose-alvo entre 120 e 150mg/kg. Eles foram submetidos ao microagulhamento seis meses, no mínimo, após o término da medicação. Nenhum dos pacientes apresentava comorbidades ou fazia uso de medicação sistêmica. Ao exame físico, apresentavam cicatrizes de acne distensíveis e não distensíveis distribuídas, principalmente, nas regiões malar e temporal, incluindo algumas cicatrizes tipo icepicks. Sem lesões inflamatórias no momento do procedimento.

Inicialmente, foi realizada marcação das áreas com maior concentração de cicatrizes. Em seguida, antissepsia com solução alcoólica de clorexidina a 2%. Os pacientes foram, então, submetidos a anestesia tumescente (lidocaína a 2% 20ml, água destilada 20ml, adrenalina 1mg/ml 0,4ml, bicarbonato de sódio 8,4% 4ml). Foi utilizado aparelho com agulhas de 2,5mm, em movimentos multidirecionais até observação do orvalho sanguíneo. O curativo oclusivo foi feito com associação de clobetasol e neomicina, com

troca inicial após 24 horas (Figura 1). Reavaliações foram realizadas após sete, 30 e 60 dias.

Todos os pacientes relataram melhora subjetiva das lesões, também observada pela equipe médica. Em uma escala visual de 1 a 10, sendo 1 totalmente insatisfeito e 10 totalmente satisfeito, todos indicaram índice superior a 5. O melhor resultado foi observado para cicatrizes distensíveis, com pouca diferença no aspecto das cicatrizes tipo icepicks (Figura 2). Nenhum paciente evoluiu com intercorrências infecciosas. A única complicação foi a hiperpigmentação pós-inflamatória, presente em dois pacientes (Tabela 1). Foram utilizados cremes clareadores com associação de hidroquinona, corticoide e ácido retinoico, com melhora progressiva.

## DISCUSSÃO

Cicatrizes de acne podem ser resultantes de aumento da proliferação tecidual ou da perda tecidual. Cicatrizes atróficas em geral são causadas por perda de colágeno após processo inflamatório da acne. Elas podem ser classificadas em *icepick*, *rolling* e *boxcar*. Não há terapêutica-padrão.<sup>4</sup> Existe uma gama de opções, como peelings, técnicas com *punch*, subcisão, dermabrasão, preenchedores,<sup>4</sup> menos resolutivas, e lasers ablativos, mais efetivos, porém com alto custo e maior tempo de recuperação.

Nesse contexto, o microagulhamento se revela como técnica com bom custo/benefício por ser economicamente mais viável, apresentar boa resposta e não levar o paciente ao afastamento de suas atividades diárias. É procedimento seguro que pode ser executado no consultório sem complicações.<sup>5</sup>

O *dermaroller* é cilindro com 192 microagulhas – que variam de 0,25 a 3mm de comprimento e têm 0,1mm de diâmetro – utilizado uma só vez, em vai e vem, sendo firmemente pressionado.<sup>2,6</sup> As agulhas penetram o estrato córneo e criam microcondutos que se estendem até a derme, provocando mínimo dano à epiderme, que se recupera rapidamente.<sup>5,6</sup>

O procedimento pode ser feito com anestesia tópica aplicada cerca de 45 minutos antes, e o *dermaroller* deve ser friccionado de 15 a 20 vezes na direção horizontal, vertical e oblíqua, sob pressão vertical média calculada em torno de 6N.<sup>7</sup> Com um dispositivo aplicado aproximadamente 15 vezes na área,

TABELA 1: Perfil dos pacientes submetidos ao microagulhamento

| Paciente | Sexo* | Idade (anos) | Fototipo | Isotretinoína antes do procedimento | Complicações                      |
|----------|-------|--------------|----------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| C.R.S.   | M     | 21           | III      | Sim                                 | Ausente                           |
| A.C.A.   | F     | 24           | IV       | Sim                                 | Ausente                           |
| R.P.     | F     | 26           | III      | Sim                                 | Hiperpigmentação pós-inflamatória |
| L.C.B.A. | F     | 26           | III      | Não                                 | Hiperpigmentação pós-inflamatória |
| M.S.A.   | F     | 30           | IV       | Não                                 | Ausente                           |
| D.J.S.   | F     | 33           | IV       | Sim                                 | Ausente                           |

\* M=Masculino; F=Feminino



**FIGURA 1:** Sequência com fotos pré e pós operatórias recentes de paciente portadora de cicatrizes



**FIGURA 2:** Sequência com fotos pré e pós operatórias de paciente portadora de cicatrizes

consegue-se cerca de 250 orifícios/cm<sup>2</sup>. O sangramento que ocorre é facilmente controlado. São necessárias três ou quatro sessões, com intervalos que variam de duas a seis semanas.<sup>6</sup> Pode ocorrer eritema durante até dois dias.<sup>2</sup> Os resultados mais evidentes começam a ser observados entre quatro e seis semanas, mas a deposição do novo colágeno é lenta e contínua, podendo haver melhoria da textura da pele ao longo de até 12 meses subsequentes.<sup>8</sup>

O mecanismo de ação dessa técnica consiste em gerar múltiplas pequenas lesões na derme papilar, desencadeando a cascata de fatores de crescimento e liberação de citocinas, predominantemente a interleucina 1 $\alpha$ , 8 e 6, fator de necrose tumoral  $\alpha$  e fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, resultando em vasodilatação dérmica, migração de queratinócitos, neocolagênese e neoangiogênese.<sup>9</sup>

Três fases do processo de cicatrização, seguindo o

trauma com as agulhas, podem ser delineados. Na primeira, a de injúria, ocorre liberação de plaquetas e neutrófilos responsáveis pela liberação de fatores de crescimento com ação sobre os queratinócitos e os fibroblastos como os fatores de crescimento de transformação  $\alpha$  e  $\beta$  (TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ ), o fator de crescimento derivado das plaquetas, a proteína III ativadora do tecido conjuntivo e o fator de crescimento do tecido conjuntivo.<sup>7</sup> Na segunda fase, a de cicatrização, os neutrófilos são substituídos por monócitos e ocorre angiogênese, epitelização e proliferação de fibroblastos, seguidas da produção de colágeno tipo III, elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Paralelamente, o fator de crescimento dos fibroblastos, o TGF- $\alpha$  e o TGF- $\beta$  são secretados pelos monócitos. Aproximadamente cinco dias depois da injúria a matriz de fibronectina está formada, possibilitando o depósito de colágeno logo abaixo da camada basal da epiderme. Na terceira fase ou de maturação, o colágeno tipo III que é

predominante na fase inicial do processo de cicatrização e que vai sendo lentamente substituído pelo colágeno tipo I, mais duradouro, persistindo por prazo que varia de cinco a sete anos.<sup>7</sup>

O microagulhamento apresenta ainda a vantagem de associar a entrega transdérmica de ativos selecionados (drug delivery), otimizando os resultados desejados.<sup>3,5</sup> Chawla et al. realizaram estudo de microagulhamento com plasma rico em plaquetas (PRP) e com vitamina C, com superioridade do PRP.<sup>5</sup> Fabbrocini et al. também associaram PRP ao microagulhamento com boa resposta.<sup>8</sup>

Garg e Baveja apresentaram estudo que associou o uso de subcisão, dermaroller e peeling de TCA 15%, com uso de tretinoína tópica, com bons resultados até para os graus 3 e 4

de cicatriz de acne.<sup>4</sup> Pode-se ainda realizar a entrega de energia para derme, como é feito pela associação com radiofrequência, com bons resultados, servindo para tratar cicatrizes, hiperidrose e ríides.<sup>10</sup>

## CONCLUSÃO

O microagulhamento vem-se tornando excelente opção para o tratamento das cicatrizes de acne, com melhora global da textura da pele e atenuação das cicatrizes atróficas, apresentando bons resultados clínicos, sem nenhuma complicação grave após o procedimento, além da satisfação pessoal de cada paciente. ●

## REFERÊNCIAS

1. Liebl H, Kloth LC. Skin cell proliferation stimulated by microneedles. *J Am Coll Wound Spec.* 2012;4(1):2-6.
2. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment. *J Cutan Aesthet Surg.* 2009;21(1):26-30.
3. Kalil CLPV, Frainer RH, Dexheimer LS, Tonoli RE, Boff AL. Estudo comparativo, randomizado e duplo-cego do microagulhamento associado ao drug delivery para rejuvenescimento da pele da região anterior do tórax. *Surg Cosmet Dermatol.* 2015;7(3):211-6.
4. Garg S, Baveja S. Combination Therapy in the Management of Atrophic Acne Scars. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery.* 2014;7(1):18-23.
5. Chawla S. Split face comparative study of microneedling with PRP versus microneedling with vitamin C in treating atrophic post acne scars. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7:209-12.
6. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, El-Fakahan H, Farag H. Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scars - An Objective Evaluation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(7):36-42.
7. Lima, EVA, Lima, MA, Takano, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013;5(2):110-4.
8. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, et al. Acne Scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract.* 2010; 2010:893080.
9. Bal SM, Caussian J, Pavel S, Bouwstra J A. In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin. *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(3):193-202.
10. Kim ST, Lee KH, Sim HJ, Suh KS, Jang MS. Treatment of acne vulgaris with fractional radiofrequency microneedling. *J Dermatol.* 2014;41(7):586-91.

# Reconstrução de dois defeitos na face próximos entre si: relatos de dois casos

*Reconstruction of two defects on the face close to each other: reports of two cases*

DDOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831691>

## RESUMO

O carcinoma basocelular corresponde à maioria das neoplasias cutâneas malignas no Brasil, predominando nos indivíduos brancos de meia-idade, atingindo principalmente os dois terços superiores da face e ocorrendo devido a vários fatores etiológicos. O tratamento ideal consiste na remoção completa com margens livres de lesão. Para melhor resultado funcional e estético, pode ser necessária a reconstrução da ferida operatória com retalhos ou enxertos. Descrevem-se dois tipos de reconstrução em pacientes portadores de duplos defeitos cirúrgicos na face, próximos entre si: um com retalho de rotação simples e outro com retalho de dupla rotação, também chamado Yin-Yang.

**Palavras-chave:** neoplasias cutâneas; carcinoma basocelular; retalhos cirúrgicos

## ABSTRACT

*Basal cell carcinoma corresponds to the majority of malignant cutaneous malignancies in Brazil, predominating in middle-aged white individuals, mainly affecting the upper two-thirds of the face and occurring due to several etiological factors. The ideal treatment consists of complete removal with free lesion margins. For better functional and aesthetic results, reconstruction of the surgical wound with flaps or grafts may be necessary. Two types of reconstruction are described in patients with double surgical defects on the face, close to each other: one with a single rotation flap and another with a double rotation flap, also called Yin-Yang.*

**Keywords:** skin neoplasms; carcinoma, basal cell; surgical flaps

## INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) corresponde a 70% das neoplasias malignas da pele no Brasil, acometendo principalmente indivíduos brancos de meia-idade.<sup>1</sup> O CBC atinge, preferencialmente, os dois terços superiores da face (60-80%), e sua principal etiologia está relacionada à exposição à radiação ultravioleta. Outros fatores de risco foram descritos, entre eles antecedentes pessoal e familiar presentes para câncer de pele, imunossupressão, exposição à radiação fluorescente, tabagismo, radioterapia, PUVA terapia e exposição ao arsênio, coaltar e compostos organofosforados.<sup>1</sup> Apesar da baixa mortalidade (0,05% a 0,08%),<sup>1</sup> após definido o diagnóstico da lesão por exame anatomopatológico, o tratamento adequado deve ser estabelecido, pois o CBC recidivado ou com tratamento tardio apresenta altos índices de falha terapêutica. O tratamento ideal consiste na remoção completa da lesão com margens livres. Para melhor resultado

## Relato de caso

### Autores:

Caroline Silva Pereira<sup>1</sup>

Erica Bruder Botero<sup>2</sup>

Gabriela Cristina Nascimento dos Reis<sup>3</sup>

Fernanda Sayuri Ota<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica residente do terceiro ano de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Especializanda em cirurgia dermatológica pela Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" (Unesp) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Graduanda do sexto ano da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Coordenadora do ambulatório de Cirurgia Dermatológica do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Caroline Silva Pereira

Avenida Império do Sol Nascente, 581

apto 55 bloco A

13033-050 – Campinas – SP

E-mail: carolpba@hotmail.com

Data de recebimento: 06/09/2015

Data de aprovação: 26/08/2016

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

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum



funcional e estético pode ser necessária a reconstrução da ferida operatória com retalhos ou enxertos. Descrevem-se dois tipos de reconstrução em pacientes portadores de defeitos cirúrgicos duplos e próximos entre si, resultantes da retirada de CBCs. Foram utilizados o retalho de rotação simples no primeiro paciente e o retalho de dupla rotação, também chamado Yin-Yang no segundo paciente.

#### RELATO DE CASO 1

Paciente do sexo feminino, 53 anos, fototipo III, natural de Impará-BA, com antecedente pessoal positivo para câncer de pele. Ao exame dermatológico, apresentava duas lesões assintomáticas há mais de dois anos, uma com 3cm na região supraorbital direita e outra de 1cm na região temporal direita. À dermatoscopia, visualizaram-se, ausência de rede pigmentar, ulcerações, folhas de bordo e telangectasias arboriformes. Foi realizada a biópsia incisional nas lesões, confirmando CBCs por estudo anatomopatológico. A exérese foi programada com margens de 4mm, demarcadas por dermatoscopia (Figura 1A). Para o fechamento, foi realizado um retalho de rotação simples, tendo sido o defeito secundário aproximado por sutura primária (Figura 1B). Houve boa evolução no pós-operatório imediato (Figura 1C) e tardio (Figura 1D). O exame anatomopatológico de ambas as lesões confirmou margens livres.

#### RELATO DE CASO 2

Paciente do sexo masculino, 85 anos, fototipo II, natural de Campinas-SP, com antecedente pessoal presente para câncer de pele. Ao exame dermatológico, apresentava duas lesões assintomáticas há mais de três anos, uma na região malar direita de 1cm, e outra na região zigomática direita de 0,8cm. À dermatoscopia de ambas as lesões, visualizaram-se telangectasias

arboriformes e ninhos ovóides e áreas brancas amorfas. Foi realizada biópsia incisional das lesões, confirmando por estudo anatomopatológico CBCs. As duas lesões foram retiradas em um único tempo cirúrgico com margens de 4mm, após demarcação pré-operatória por meio da dermatoscopia (Figura 2A). No procedimento, os defeitos foram fechados usando-se a pele sã entre eles, com dois retalhos de rotação, constituindo o duplo retalho de rotação, que redonda em uma figura semelhante ao símbolo chinês Yin-Yang (Figura 2B). Houve boa evolução no pós-operatório imediato (Figura 2C) e tardio (Figura 2D). Após a exérese, o exame anatomopatológico de ambas as lesões revelou margens livres.

#### DISCUSSÃO

A proximidade de dois defeitos cirúrgicos oferece um desafio à reconstrução, principalmente para o fechamento primário.<sup>2,3</sup> Assim nesses casos opta-se muitas vezes por retalhos ou enxertos de pele, buscando melhor resultado estético e funcional.<sup>4</sup> Enxertos são fragmentos de pele retirados de áreas doadoras e transferidos para a ferida cirúrgica, de onde obtêm novo suprimento sanguíneo. Podem ser classificados: 1- segundo sua composição enxertos de pele total, pele parcial ou compostos; 2- segundo a origem genética do tecido de origem - autoenxerto, homoenxerto ou aloenxerto, isoenxerto e xenoenxerto; e 3- segundo a forma - em estampilha, malha ou tira. As complicações mais comuns no uso de enxertos são os hematomas. Retalhos são segmentos de pele e subcutâneo com leito vascular próprio, vizinhos à ferida cirúrgica, utilizados para preenchê-la quando não é possível o fechamento primário das bordas. A região doadora deve conter sobra de pele com mobilidade suficiente para atingir a área receptora, sem que haja excesso de tracionamento ou sofrimento vascular do pedículo. São



**FIGURA 1:** A. Exérese de CBCs próximos entre si, na região supraorbital direita e na região temporal direita; B. Retalho de rotação simples em dois defeitos na face; C. Pós-operatório imediato de retalho de rotação simples em dois defeitos na face; D. Pós-operatório tardio de retalho de rotação simples em dois defeitos na face



**FIGURA 2:** A. Exéreses de CBC próximos entre si, na região malar direita e na região zigomática direita; B. Retalho de dupla rotação, também chamado de Yin-Yang; C. Pós-operatório imediato de retalho Yin-Yang em dois defeitos na face; D. Pós-operatório tardio de retalho Yin-Yang em dois defeitos na face

classificados sob vários critérios: avanço, rotação ou transposição quanto ao movimento principal; arteriais ou randomizados, dependendo da vascularização; e romboidal, bilobado e outros, quando se relacionam à forma. As complicações mais comuns são necrose e infecção.<sup>5,6</sup> A reconstrução de defeitos cirúrgicos próximos entre si na face varia significativamente dependendo da localização e da distensibilidade do tecido adjacente.<sup>3,7</sup> Os defeitos dos casos cirúrgicos relatados foram reconstruídos mediante retalhos de rotação simples e duplo, utilizados para reparar grandes perdas teciduais ou unidades estéticas inteiras. O movimento do retalho para o defeito cirúrgico é basicamente de rotação, criando-se um defeito secundário adjacente, conforme demonstrado no caso 1, e que foi aproximado por sutura primária. No retalho de dupla rotação (caso 2) também chamado Yin-Yang, desenha-se uma linha curva unindo a porção inferior do primeiro defeito à porção superior do segundo, criando figura semelhante ao símbolo chinês Yin-Yang, realizando-se a seguir a rotação dupla.<sup>8</sup> Foi necessário retirar dois pequenos triângulos de compensação, superiormente ao defeito medial e inferiormente ao defeito lateral.<sup>9</sup>

O duplo retalho de rotação Yin-Yang já foi descrito para fechamento de grandes defeitos na face, combinado com retalho de Mustardé, com excelente resultado em uma série de nove casos<sup>10</sup>.

Foi descrito também para fechamento de defeito cirúrgico na região sacral, utilizando-se de dois retalhos em forma de trapézio com pedículo subcutâneo.<sup>10</sup>

Nos 2 casos cirúrgicos relatados, a execução dos retalhos evoluiu sem complicações, com resultado estético e funcional favoráveis.

## CONCLUSÃO

Os retalhos são utilizados preferencialmente em razão da manutenção da cor, textura e espessura da pele, além de se evitar uma segunda ferida operatória na retirada de um enxerto. Várias técnicas são descritas para fechamento de defeitos na face, mas poucas são as descrições de fechamento simultâneo de duas lesões próximas. A proximidade de dois defeitos configura um desafio cirúrgico para o manejo no fechamento das lesões, devendo-se atentar para os resultados estético e funcional. ●

## REFERÊNCIAS

1. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):292-305.
2. Mureau MAM, Hofer SOP. Maximizing results in reconstruction of cheek defects. *Clin Plastic Surg*. 2009;36(3):461-76.
3. Comparin C, Filho GH, Freitas CAF. Reconstrução complexa de hemiface direita: o desafio de dois carcinomas basocelulares. XXVI Cong Brasileiro de Cirurgia Dermatológica - Porto Alegre, 2014.
4. Bernstein G, Senkarik M. *Surgical Anatomy of the skin*. Connecticut: Appleton & Lange; 1988. p.217-22.
5. Baker SR. Retalhos locais em reconstrução facial. Rio de Janeiro: Di Livros; 2009. p.585-603.
6. Kopke LFF. Retalhos. In: Kadunc B, Palermo E, Addor F, Metsavaht L, Rabello L, Mattos R, et al. *Tratado de Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria e*
7. Laser da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. 56:724-9.
8. Dobratz EJ, Hilger PA. Cheek defects. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2009;17(3):455-67.
9. Behan FC, Rozen WM, Tan S. Yin-Yang flaps: the mathematics of two Keys toneis land flaps for reconstructing increasingly large defects. *ANZ J Surg*. 2011;81(7-8):574-5.
10. Boggio P, Gattoni M, Zanetta R, Leigheb G. Burow's triangle advancement flaps for excision of two closely approximated skin lesions. *Dermatol Surg*. 1999;25(8):622-5.
11. Belmahi A, Oufkir A, Bron T, Ouezani S. Reconstruction of cheek skin defects by the 'Yin-Yang' rotation of the Mustarde' flap and the temporo parietal scalp. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(4):506-9.

## Relato de Caso

### Autores:

Agnes Mayumi Nakano Oliveira<sup>1</sup>  
 Tatiana Cristina Pedro Cordeiro de Andrade<sup>2</sup>  
 Tabata Yamasaki Martins<sup>2</sup>  
 Gustavo Longhi Bedin<sup>3</sup>  
 Jaison Antonio Barreto<sup>4</sup>  
 Aduino José Ferreira Nunes<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Especializanda do segundo ano em dermatologia no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Residente do segundo ano de dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Especializando do primeiro ano em dermatologia no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Chefe do VII Distrito Dermatológico Bauru/Botucatu – Bauru (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Patologista do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Agnes Mayumi Nakano Oliveira  
 Rua Rua Rússia, 215 – Jardim Europa  
 18045-080 – Sorocaba – SP  
**E-mail:** agnesnakano@gmail.com

Data de recebimento: 01/06/2015

Data de aprovação: 28/08/2016

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

**Suporte Financeiro:** Nenhum

**Conflito de Interesses:** Nenhum

# Metástase cutânea como primeira manifestação de carcinoma espinocelular de esôfago – relato de caso e revisão de literatura

*Cutaneous metastasis as the first manifestation of squamous cell carcinoma of the esophagus: case report and literature review*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2016831770>

## RESUMO

As metástases cutâneas de malignidade interna são raras, e sua incidência varia de 0,7 a 9% entre todos os casos de câncer. Representam 2% de todos os tumores da pele. Ocorrem devido ao crescimento de células cancerígenas na derme ou tecido celular subcutâneo, originadas de neoplasia interna. A metástase cutânea originada de carcinoma espinocelular esofágico é rara, e representa menos de 1% dos casos. Relata-se um caso de carcinoma espinocelular de esôfago diagnosticado após manifestação cutânea metastática em abdômen que evoluiu para êxito letal devido à invasão tumoral metastática disseminada.

**Palavras-chave:** carcinoma de células escamosas; neoplasias cutâneas; metástase neoplásica

## ABSTRACT

*Cutaneous metastases of internal malignancy are rare, and their incidence ranges from 0.7 to 9% among all cancers. They account for 2% of all skin tumors. They occur due to the growth of cancer cells in the dermis or subcutaneous cellular tissue, originating from internal neoplasia. Cutaneous metastasis arising from squamous cell carcinoma of the esophagus is rare, accounting for less than 1% of cases. We report a case of squamous cell carcinoma of the esophagus diagnosed after metastatic cutaneous manifestation in the abdomen that evolved to death due to disseminated metastatic tumor invasion.*

**Keywords:** carcinoma, squamous cell; skin neoplasms; neoplasm metastasis

## INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é neoplasia extremamente letal, sendo a maioria dos pacientes diagnosticada com invasão tumoral local ou metástase a distância. As metástases cutâneas de malignidade interna são raras, e sua incidência variou de 0,7% em uma série com 865 autópsias reportadas por McWhorter e Cloud, a 9% em outro estudo com 7.518 casos descritos por Spencer e Helm; em avaliação anterior de cinco grandes estudos, Rosen demonstrou a incidência global de aproximadamente 2%.<sup>1</sup> Em metanálise de 2003 foram encontrados 1.080 casos de metástases cutâneas no total de 20.380 casos de pacientes com câncer, estimando-se incidência de 5,3%. Foram excluídos os casos de melanoma, leucemia e linfoma.<sup>1</sup> Nesse mesmo estudo foi evidenciado que o tumor com maior incidência de metástase cutâ-



nea foi o adenocarcinoma de mama, encontrado em 24% dos casos.<sup>1</sup> As metástases cutâneas ocorrem devido ao crescimento de células cancerígenas na derme ou tecido celular subcutâneo, originadas de neoplasia interna, e podem ocorrer por disseminação hematogênica, linfática, contiguidade e, raramente, por implantação iatrogênica.<sup>2,3</sup> As neoplasias com disseminação linfática, como a de mama, comumente levam a metástases cutâneas regionais, e os cânceres de pulmão e cólon levam a metástase cutânea por via hematogênica, que se apresentam a distância.<sup>2</sup> A localização mais comum é o tórax, com 28,4%, seguido pelo abdômen com 20,2%, de acordo com uma metanálise.<sup>1</sup> As metástases cutâneas são classificadas em sincrônicas e metacrônicas, de acordo com o tempo entre o diagnóstico do sítio primário e seu aparecimento.<sup>2</sup> As sincrônicas ocorrem quando as metástases são diagnosticadas simultaneamente com o tumor primário, e as metacrônicas quando se desenvolvem meses ou anos após o aparecimento do câncer primário. A maioria dos casos de metástases cutâneas é metacrônica, e em 0,5% dos casos são o primeiro sinal da neoplasia primária.<sup>2</sup> Existem várias formas de apresentação: esclerodermiforme, alopecia, zosteriforme, inflamatória, telangiectásica, cicatricial e pseudomixematosa, entre outras.<sup>3,4</sup> A forma mais comum é a nodular, que se apresenta como nódulos indolores, redondos ou ovalados e firmes.<sup>3</sup> Podem ser únicos ou múltiplos e, neste último caso, ocorre em sítios anatômicos diferentes. O exame histopatológico das lesões permite direcionar o diagnóstico à origem do sítio primário.<sup>2,3</sup> O carcinoma epidermoide está associado com tumores de pulmão, esôfago e cavidade oral.<sup>3</sup> Quando a metástase cutânea tiver origem desconhecida pode-se solicitar marcadores com técnica de imuno-histoquímica.<sup>3</sup> Alguns estudos evidenciaram que metade dos pacientes com metástases cutâneas morrem nos primeiros seis meses do diagnóstico.<sup>3</sup> As metástases cutâneas de carcinoma espinocelular esofágico são raras e representam menos de 1% entre todos os casos.<sup>4</sup> Relata-se um caso raro de metástase cutânea sincrônica em abdômen originada de carcinoma espinocelular esofágico, que direcionou o diagnóstico do sítio primário.

## RELATO DO CASO

Paciente com 59 anos de idade, do sexo masculino, tabagista (50 maços-ano) e ex-etilista, procurou o Serviço de Dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, São Paulo, Brasil, referindo surgimento de nódulos em abdômen há dois

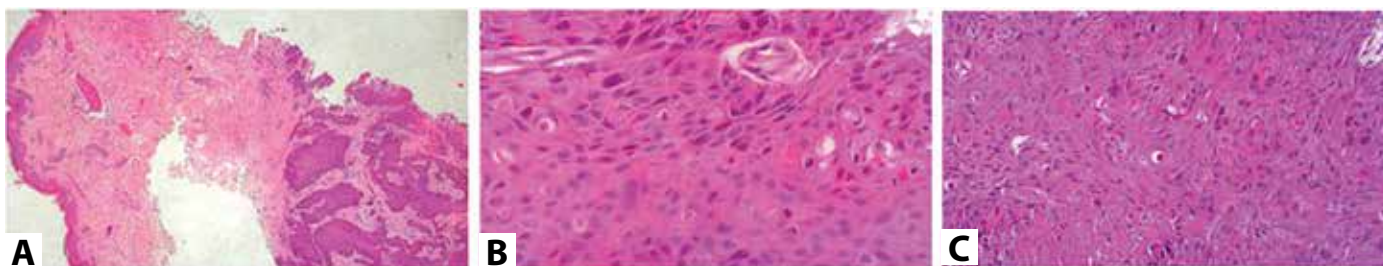
meses. Também relatava perda ponderal de cinco quilos, disfagia e anorexia nesse período. Ao exame físico apresentava abdômen escavado com tumor de 6cm, pedunculado, friável e ovalado na superfície em flanco direito e outro nódulo de 1cm eritematoso e ovalado em flanco esquerdo (Figura 1); linfonodomegalia inguinal bilateral, variando de um a 3cm, com linfonodos endurecidos e aderidos na profundidade. Foi realizada biópsia, e solicitados ultrassom de abdômen, RX de tórax, marcadores tumorais e exames gerais. Os exames evidenciaram: carcinoma espinocelular em ambas as lesões no exame anatomopatológico (Figura 2), GGT = 383, FA = 494, TGO = 60, TGP = 21, bilirrubina total de 5,17 (direta 2,32 e indireta 2,85), CA 15-3 = 101U/ml, ferritina = 798, ferro sérico = 18, VHS = 109, Hb = 10,5 e RX de tórax com opacidades circulares, difusas e pequenas em ambos os hemitórax (Figura 3). O paciente evoluiu com disfagia importante, tendo sido solicitada passagem de sonda nasointestinal, que não progrediu. Foi então realizada endoscopia para a passagem da sonda, que evidenciou massa exofítica a esclarecer. Foi então cogitada a hipótese de carcinoma espinocelular de esôfago com metástases cutâneas, pulmonar e hepática, tendo o paciente falecido em curto período de tempo.

## DISCUSSÃO

O câncer de esôfago é neoplasia extremamente letal, que apresenta início insidioso, produzindo obstrução progressiva e



**FIGURA 1:** Tumor arredondado, de 6cm, pedunculado, friável na superfície em flanco direito



**FIGURA 2:** A. Aumento de 30X - H.E. Tumor localizado na profundidade, massa de células espinhosas ocupando todo o tecido celular subcutâneo; B. Aumento de 400x - H.E. Presença de células atípicas, disqueratose e figuras de mitoses; C. Aumento de 100x - H.E. Células atípicas, necrose e disqueratose



**FIGURA 3:**

RX de tórax evidenciando imagens ovaladas, pequenas e difusas em ambos os hemitórax. Sonda nasointestinal impactada em terço distal devido à presença de massa exofítica a esclerocar

tardia. A maioria dos pacientes é diagnosticada com invasão tumoral local ou metastática, não sendo mais passíveis de tratamento curativo. As metástases cutâneas originadas de tumor do esôfago representam menos de 1% entre todas, e surge em somente 1% dos pacientes com carcinoma de esôfago metastático. No caso relatado ficou evidenciado um tipo raro de metástase cutânea que antecedeu o diagnóstico do tumor primário, ressaltando a importância do dermatologista no conhecimento das diversas formas de apresentação clínica dessa entidade. ●

## REFERÊNCIAS

1. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J*. 2003;96(2):164-7.
2. Azcune R, Spelta MG, Moya J, Lado Jurjo ML, Fontana, MI, Barbarulo AM, et al. Metástasis cutâneas de carcinomas internos, nuestra experiencia a propósito de 94 casos. *Dermatol Argent* 2009; 15:117-24.
3. Casimiro LM, Corell JJV. Metástasis cutâneas de neoplasias internas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2009;37(3):117-129.
4. Baijal, Rajiv, et al. "Cutaneous metastasis in esophageal squamous cell carcinoma." *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013; 34(1): 42-3.

# Hidradenoma de células claras: apresentação atípica no couro cabeludo

*Clear cell hidradenoma: atypical presentation on the scalp*

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015776>

## RESUMO

Hidradenoma nodular é neoplasia anexial benigna. Recentemente foi sugerida subdivisão em dois grupos: tumores com diferenciação écrina ou hidradenoma poroide e tumores com diferenciação apócrina ou hidradenoma de células claras. Se apresentam como nódulo dérmico bem delimitado, com dimensão variável entre 0,5 e 3cm, assintomático, de crescimento lento e endofítico. A histopatologia evidencia padrão celular bifásico típico, com células poliédricas com citoplasma eosinofílico e células grandes com abundante citoplasma claro e núcleo pequeno. Transformação maligna é rara. Relata-se um caso de hidradenoma de células claras com características clínicas incomuns e realiza-se revisão da literatura.

**Palavras-chave:** neoplasias de anexos e de apêndices cutâneos; neoplasias cutâneas; acrospiroma; retalhos cirúrgicos

## ABSTRACT

*Nodular hidradenoma is a benign adnexal neoplasia. Recently a subdivision in two groups has been suggested: tumors with eccrine differentiation or poroid hidradenoma and tumors with apocrine differentiation or clear cell hidradenoma. They present as well delimited dermal nodule, with a variable dimension between 0.5 and 3 cm, asymptomatic, slow growing and endophytic. Histopathology shows typical biphasic cell pattern, with polyhedral cells with eosinophilic cytoplasm and large cells with abundant clear cytoplasm and small nucleus. Malignant transformation is rare. We report a case of clear cell hidradenoma with unusual clinical characteristics and a review of the literature.*

**Keywords:** Neoplasms, adnexal and skin appendage; skin neoplasms; acrospiroma; surgical flaps

## INTRODUÇÃO

Descrito inicialmente por Mayer<sup>1</sup> em 1941, o hidradenoma nodular é neoplasia anexial benigna, de diferenciação écrina ou apócrina. Devido a diferentes interpretações de suas características histológicas, diversas denominações e classificações foram sugeridas ao longo dos anos, havendo ainda controvérsias. Recentemente foi sugerida subdivisão em dois grupos: tumores com diferenciação écrina ou hidradenoma poroide e tumores com diferenciação apócrina ou hidradenoma de células claras.<sup>2</sup> É encontrado em adultos de meia-idade, sendo mais prevalente no sexo feminino. Clinicamente, manifesta-se como nódulo sólido ou cístico, bem delimitado, de diâmetro variável de 0,5 a 3cm, assintomático, de crescimento lento e endofítico. Os locais mais acometidos são couro cabeludo, face, tronco e extremidades proximais.<sup>3</sup> Relata-se caso de hidradenoma de células claras com características clínicas incomuns no couro cabeludo.

## Relato de caso

### Autores:

Vando Barbosa de Sousa<sup>1</sup>  
Vanessa de Carvalho Lacerda<sup>1</sup>  
Marcella Leal Novello D'Elia<sup>2</sup>  
Natália Ribeiro de Magalhães Alves<sup>3</sup>  
Juán Manuel Piñeiro-Maceira<sup>4</sup>  
Solange Cardoso Maciel Costa Silva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico residente em dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPe/Uerj) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup> Pós-graduanda em dermatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPe/Uerj) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup> Médica dermatologista - Brasília (DF), Brasil.

<sup>4</sup> Pós-doutor, professor colaborador das disciplinas dermatologia e anatomia patológica na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPe/Uerj) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup> Doutora, chefe do Serviço de Cirurgia Dermatológica Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPe/Uerj) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

### Correspondência para:

Vando Barbosa de Sousa  
Rua Afonso Magalhães, 782, apto 301B - Derby  
62042-210 - Sobral - CE  
Email: vando\_barbosa@yahoo.com

Data de recebimento: 23/02/2016

Data de aprovação: 14/08/2016

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPe/Uerj) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum

Conflito de Interesses: Nenhum

## RELATO DE CASO

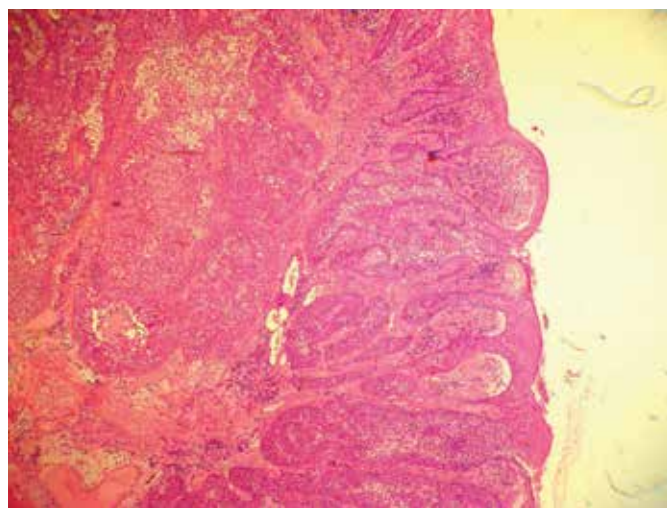
Paciente de 32 anos, do sexo masculino, apresenta há um ano e meio surgimento de lesão nodular de superfície ulcerovegetante no couro cabeludo, com crescimento progressivo, atingindo 4cm de diâmetro (Figura 1). Havia relato de drenagem de secreção serosa. Nega comorbidades, uso de medicamentos, alergias, história familiar ou pessoal de doenças de pele. Tomografia de crânio mostrou formação expansiva com densidade de partes moles, impregnação heterogênea do meio de contraste, em topografia adjacente ao osso occipital, determinando abaulamento da superfície cutânea, com cortical óssea íntegra. Foram sugeridas hipóteses de carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, metástase cutânea, linfoma cutâneo e melanoma amelanótico. Realizado exérese da lesão com margem de 5mm e fechamento por meio de retalho de dupla rotação OZ ( Figuras 2 e 3). Exame histopatológico evidenciou formação tumoral multilobulada, bem circunscrita, constituída por padrão celular bifásico, com células poliédricas de citoplasma eosinofílico e células com abundante citoplasma claro, além de espaços císticos ( Figuras 4 e 5). O diagnóstico foi de hidradenoma de células claras.



**FIGURA 3:**  
Fechamento  
com retalho de  
dupla rotação  
OZ



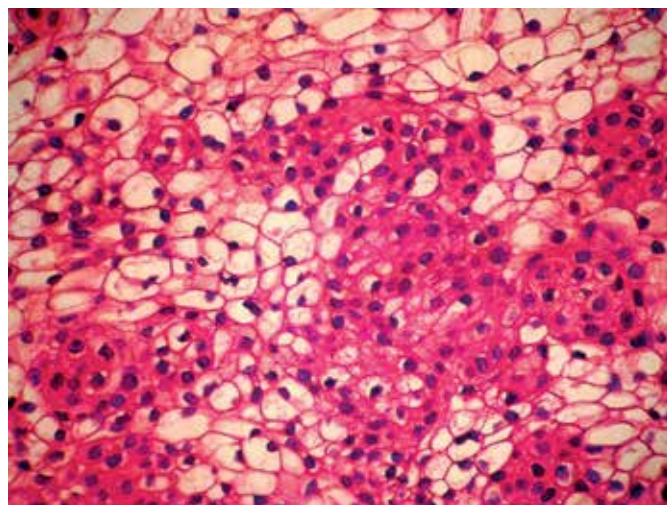
**FIGURA 1:**  
Lesão nodular  
de superfície  
ulcerovegetante,  
medindo  
4cm de diâmetro,  
em couro  
cabeludo



**FIGURA 4:** Formação tumoral multilobulada constituída por padrão celular bifásico HE x40



**FIGURA 2:**  
Exérese da  
lesão



**FIGURA 5:** Neoplasia composta de células grandes com abundante citoplasma claro e núcleo pequeno, e células poliédricas com citoplasma eosinofílico e núcleo maior HE x400

## DISCUSSÃO

O hidradenoma nodular, descrito em 1941 por Mayer,<sup>1</sup> é neoplasia anexial benigna, cuja prevalência não está claramente identificada na literatura. Alguns autores a consideram rara,<sup>2</sup> outros a citam como sendo relativamente comum.<sup>4,5</sup> Há considerável confusão na literatura acerca da designação mais apropriada, já tendo sido relatado como hidradenoma nodular, hidradenoma de células claras, hidradenoma nódulo cístico, mioepitelioma de células claras, acrospiroma écrino. Isso reflete diferentes abordagens entre os autores acerca de suas características histológicas e sua histiogênese.<sup>4</sup> Embora tradicionalmente classificado como de diferenciação écrina, aceita-se agora a ideia de que esses tumores podem mostrar diferenciação écrina ou apócrina.<sup>6</sup> Recentemente foi sugerida subdivisão em dois grupos: tumores com diferenciação écrina ou hidradenoma poroide e tumores com diferenciação apócrina ou hidradenoma de células claras.<sup>2</sup> Alguns autores, entretanto, classificam o hidradenoma poroide à parte do hidradenoma nodular.<sup>4</sup>

Encontrado principalmente em adultos de meia-idade, é mais prevalente no sexo feminino. Apresenta-se como nódulo dérmico bem delimitado, sólido ou cístico, sua dimensão variando entre 0,5 e 3cm, em couro cabeludo, face, tronco e extremidades proximais. Em geral assintomático, raramente inclui dor e

drenagem de descarga serosa. O crescimento é lento e endofítico, mas há raros casos com crescimento exofítico.<sup>3</sup> Classicamente, faz diagnóstico diferencial com outros tumores anexiais, sendo clinicamente indistinguíveis. Apresentações incomuns incluem tumores com mais de 3cm de diâmetro,<sup>7</sup> tumores com superfície erodada, tumores com componente cístico predominante e em locais atípicos, como região plantar.<sup>8</sup>

A histopatologia do hidradenoma de células claras é caracterizada pela presença de tumor bem circunscrito, mas não encapsulado. Dois tipos celulares predominam: células poliédricas com citoplasma eosinofílico e células grandes com abundante citoplasma claro e núcleo pequeno. Espaços císticos são comuns, como resultado de degeneração das células tumorais. Secreção apócrina por decapitação pode ser vista. Alguns tumores podem apresentar diferenciação escamosa, sebácea ou epitélio mucinoso.<sup>2</sup> Há variável proporção entre os tipos celulares, mas células claras predominam em um terço dos casos.<sup>3</sup>

O caso relatado evidencia a histopatologia típica do hidradenoma de células claras, mostrando apresentação clínica incomum, dados a dimensão do tumor e seu crescimento exofítico com superfície erodada. A cirurgia é curativa, mas recorrência pode ocorrer mesmo em caso de excisão incompleta.<sup>9</sup> Transformação maligna é muito rara, tendo a maioria dos hidradenocarcinomas surgimento “de novo”.<sup>10</sup> ●

## REFERÊNCIAS

1. Mayer I. Zur histologie der hidroadenome. Frankfurter Zeit f Pathol. 1941;55:548-80.
2. Nandeesh BN, Rajalakshmi T. A study of histopathologic spectrum of nodular hidradenoma. Am J Dermatopathol. 2012;34(5):461-70.
3. Winkelmann R, Wolff K. Solid - cystic hidradenoma of the skin. Arch Dermatol. 1968;97(6):651-61.
4. Kazakov DV, McKee PH, Michal M, Kacerovska D. Lesions with Predominant Apocrine and Eccrine Differentiation. In: Dmitry V. Kazakov MD PhD, Cutaneous adnexal tumors. Wolters Kluwer Health: 2012. p1-171.
5. Hernandez-Perez E, Cestoni-Parducci R. Nodular hidradenoma and hidradenocarcinoma. A 10-year review. J Am Acad Dermatol. 1985;12(1 pt 1):15-20.
6. Gianotti F, Alessi E. Clear cell hidradenoma associated with the folliculosebaceous apocrine unit. Histologic study of five cases. Am J Dermatopathol 1997;19(4):351-7.
7. Demirci GT, Atis G, Altunay IK, Sakiz D. A giant benign clear cell hidradenoma on the anterior trunk. Dermatol Reports. 2011;3(3):e45.
8. Shin HT, Clear cell hidradenoma on the palm. Ann Dermatol. 2014;26(3):403-4.
9. Will R, Coldiron B. Recurrent clear cell hidradenoma of the foot. Dermatol Surg. 2000;26(9):685-6.
10. Yildirim S, Aköz T, Apaydin I, Ege G, Gideroglu K. Malignant clear cell hidradenoma with giant metastasis to the axilla. Ann Plast Surg. 2000;45(1):102.





***Surgical & Cosmetic Dermatology***  
Outubro / Novembro / Dezembro de 2016

---

Impresso em Dezembro de 2016