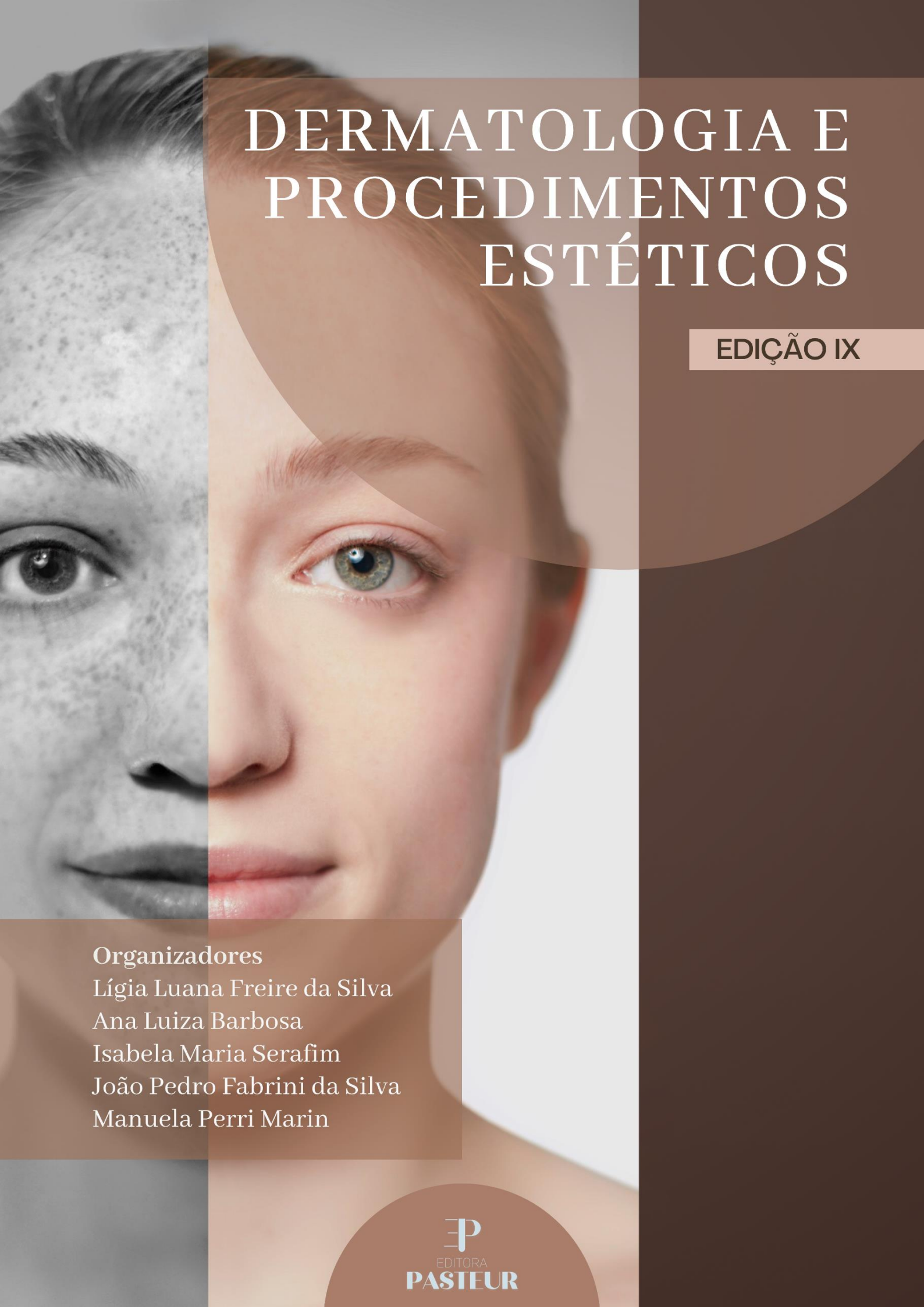


DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Organizadores
Lígia Luana Freire da Silva
Ana Luiza Barbosa
Isabela Maria Serafim
João Pedro Fabrini da Silva
Manuela Perri Marin

EDITORA PASTEUR

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição IX

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Ana Caroline de Melo Gella
Ana Luiza Barbosa
Ana Luiza Vieira Alexandrino
Gabriela Lacerda Souto Peixoto
Gabriela Vitória da Costa Barbosa
Giovanna Regiani Juliano
Hannaa El Hayek
Isabela Maria Serafim
Isabella oliveira Faria de Gouveia
João Pedro Fabrini da Silva
Karollynne Pontes Cordeiro Chiang
Katiussia Soares bezerra
Lara Sobreira Ferraz Egídio
Ligia Luana Freire da Silva
Lorrane Barbosa Alves
Marcelly Harumi Kawasaki
Maria Luisa Godinho Arpaia
Melina Scariato Geraldello
Manuela Perri Marin
Thais Germano
Victoria Natalia Oliveira Artuzo
Yolanda Maria Teixeira
Etelma Vascão

EDITORA PASTEUR

2024

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)
Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
MSc. Aline de Oliveira Brandão
(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)
Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza
(Universidade Estadual do Centro-Oeste – PR)
MSc. Bárbara Mendes Paz
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr. Durinézio José de Almeida
(Universidade Estadual de Maringá - PR)
Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)
Dr. Everton Dias D'Andréa
(University of Arizona/USA)
Dr. Fábio Solon Tajra
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
Grace Tomal
(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Institúto Líbano)
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dra. Hanan Khaled Sleiman
(Faculdade Guairacá - PR)
MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini
(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)
Dra. Kátia da Conceição Machado
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
(FIOCRUZ - RJ)
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
(Faculdade Inspirar - PR)
Dra. Márcia Astrês Fernandes
(Universidade Federal do Piauí - PI)
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
MSc. Renan Monteiro do Nascimento
MSc. Suelen Aline de Lima Barros
Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.

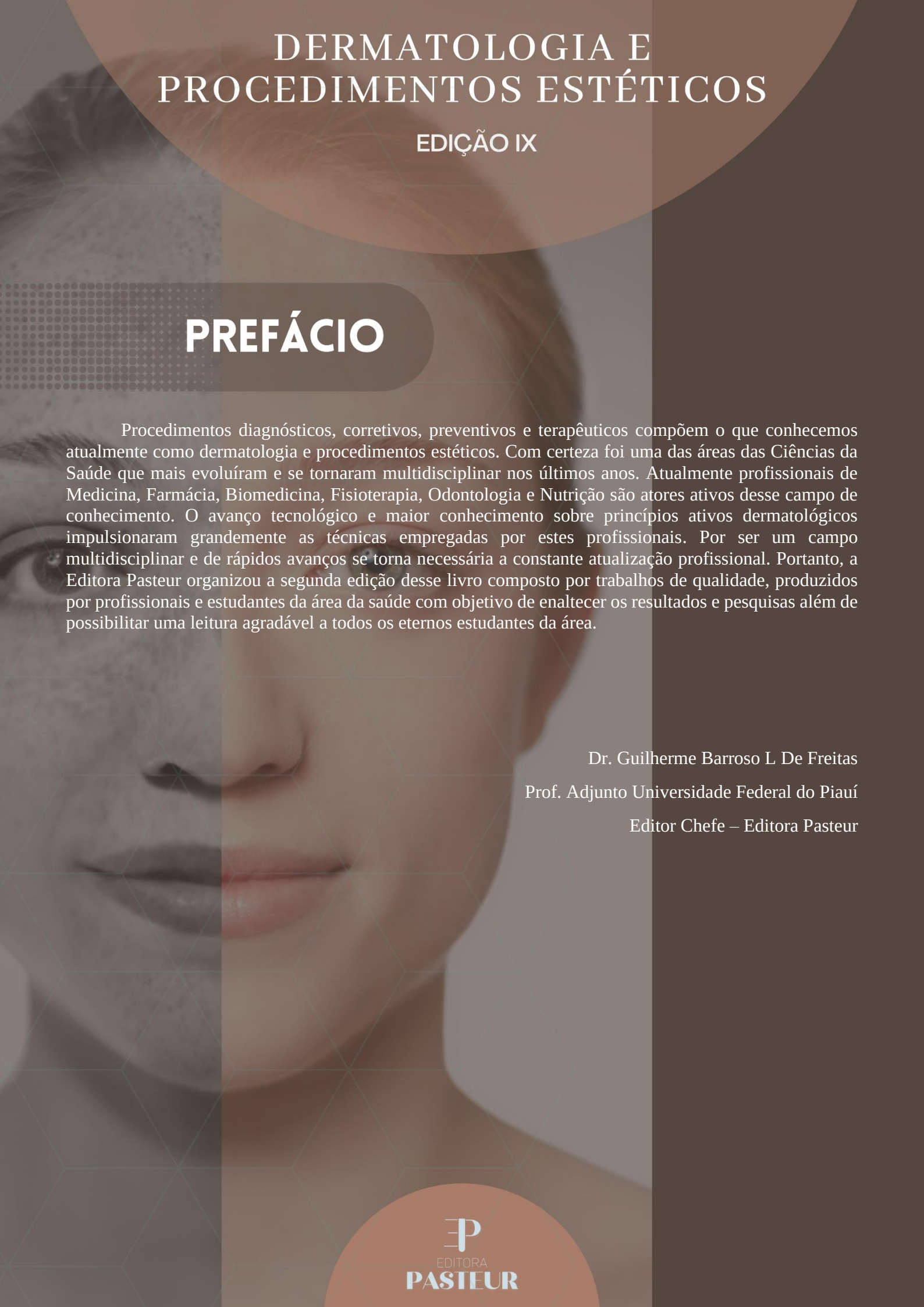
Dermatologia e procedimentos estéticos/ Guilherme Barroso Langoni de Freitas- Irati: Pasteur, 2024.
1 livro digital; 268 p.; ed. IX; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-6029-136-2
https://doi.org/ 10.59290/978-65-6029-136-2
1. Medicina 2. Dermatologia 3. Ciências da Saúde 4. Farmacologia
I. Título.

CDD 610
CDU 616

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX



PREFÁCIO

Procedimentos diagnósticos, corretivos, preventivos e terapêuticos compõem o que conhecemos atualmente como dermatologia e procedimentos estéticos. Com certeza foi uma das áreas das Ciências da Saúde que mais evoluíram e se tornaram multidisciplinar nos últimos anos. Atualmente profissionais de Medicina, Farmácia, Biomedicina, Fisioterapia, Odontologia e Nutrição são atores ativos desse campo de conhecimento. O avanço tecnológico e maior conhecimento sobre princípios ativos dermatológicos impulsionaram grandemente as técnicas empregadas por estes profissionais. Por ser um campo multidisciplinar e de rápidos avanços se torna necessária a constante atualização profissional. Portanto, a Editora Pasteur organizou a segunda edição desse livro composto por trabalhos de qualidade, produzidos por profissionais e estudantes da área da saúde com objetivo de enaltecer os resultados e pesquisas além de possibilitar uma leitura agradável a todos os eternos estudantes da área.

Dr. Guilherme Barroso L De Freitas

Prof. Adjunto Universidade Federal do Piauí

Editor Chefe – Editora Pasteur

EDITORA PASTEUR

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

SUMÁRIO

Capítulo 1

FOTOENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO SOBRE OS MECANISMOS E EFEITOS DA RADIAÇÃO UVA NO ENVELHECIMENTO DA PELE 1

Capítulo 2

MANEJO CLÍNICO DE MICOSES 9

Capítulo 3

DERMATITE DE ESTASE NA SENESCÊNCIA 19

Capítulo 4

SINDROME DE DRESS 24

Capítulo 5

EXOSSOMOS: UM NOVO CENÁRIO PROMISSOR NA DERMATOLOGIA 30

Capítulo 6

A IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA CUTÂNEA NA SAÚDE DA PELE E NAS DOENÇAS AUTOIMUNES 39

Capítulo 7

DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES DA PELE: FOCO EM DERMATOMIOSITE E LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO 45

Capítulo 8

CONSEQUÊNCIAS DO USO DE COSMÉTICOS COMERCIALIZADOS IRREGULARMENTE: UMA PERSPECTIVA DERMATOLÓGICA 59

Capítulo 9

DOENÇAS AUTOIMUNES E SUAS REAÇÕES CUTÂNEAS 65

Capítulo 10

TERAPIA DA DERMATITE ATÓPICA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA 78

Capítulo 11

MELASMA GESTACIONAL: CONTROLE, TERAPÊUTICA E QUALIDADE DE VIDA 93

EDITORA PASTEUR

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

SUMÁRIO

Capítulo 12

USO DO MINOXIDIL PARA TRATAMENTO DE ALOPECIA ANDROGENÉTICA 104

Capítulo 13

O PAPEL DOS INIBIDORES DE JAKS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA . 113

Capítulo 14

EPIDERMÓLISE BOLHOSA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO 120

Capítulo 15

ICTIOSE DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO 127

Capítulo 16

PAPEL DA GENÉTICA E DA EPIGENÉTICA NAS DOENÇAS CUTÂNEAS: PERSPERCTIVAS PARA A MEDICINA PERSONALIZADA 133

Capítulo 17

ABUSO E VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA E O ADOLESCENTE: ANÁLISE E SISTEMATIZAÇÃO DO MANEJO CLÍNICO-DERMATOLÓGICO 144

Capítulo 18

AS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA SÍNDROME DE KAWASAKI: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA 158

Capítulo 19

PREENCHIMENTO FACIAL: UM PROCEDIMENTO PARA EMBELEZA-MENTO E REESTRUTURAÇÃO DA PELE ENVELHECIDA..... 164

Capítulo 20

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PACIENTES COM ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE 171

Capítulo 21

HIDROCLOROTIAZIDA E OS RISCOS À SAÚDE DA PELE..... 180

Capítulo 22

OS IMPACTOS DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DO PRÓPOLIS NA CICATRIZAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA..... 188

EDITORA PASTEUR

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

SUMÁRIO

Capítulo 23

COMPLICAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORAS 195

Capítulo 24

SÍNDROMES GENODERMATOSES: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NAS DOENÇAS GENÉTICAS DA PELE 202

Capítulo 25

TRATAMENTO DA ACNE GRAVE COM ISOTRETINOÍNA 208

Capítulo 26

EXAME PREVENTIVO DE CÂNCER DE PELE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA 217

Capítulo 27

TRATAMENTO DA PSORÍASE NA ERA DOS IMUNOBIOLÓGICOS 227

Capítulo 28

DERMATOSE AGUDA FEBRIL NEUTROFÍLICA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO 237

Capítulo 29

VITILIGO, ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS: REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA 243

Capítulo 30

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO MELASMA E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS ... 248

Capítulo 31

APLICAÇÃO DERMATOLÓGICA DO PEELING DE FENOL PROFUNDO NO REJUVENESCIMENTO FACIAL 255

EDITORA PASTEUR

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 1

FOTOENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO SOBRE OS MECANISMOS E EFEITOS DA RADIAÇÃO UVA NO ENVELHECIMENTO DA PELE

ADERITO JOSÉ OLIVEIRA BOTELHO[1]
DANIELLE KRYS DE ARAÚJO[2]
ELLEN EDUARDA VIEIRA DOS SANTOS[2]
JOSÉ FRANCISCO DOS SANTOS NETO[2]
JULIANA MACEDO DANTAS[2]
LEIDE VIRGÍNIA LIMA DE SOUZA[2]
PABLO GUILHERME OLIVEIRA GOMES[2]
SINDRY EMANUELLE CARVALHO LIMA[2]
THAYANNE REIS BARBOSA DE SANTANA[2]
WENDELL VIEIRA GALDINO[2]

1. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes
2. Discente - Medicina da Universidade Tiradentes

Palavras-chave: *Fotoenvelhecimento; UVA; Rugas*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.1

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A radiação solar pode ser entendida como um conjunto de feixes de luz emitidos pelo sol, que por meio de diferentes conformações físicas atinge a pele. Esse contato é responsável por gerar uma série de mudanças bioquímicas e fisiológicas no tecido epitelial, provocando alterações em sua estrutura. Dentro do espectro das radiações, a radiação ultravioleta (UV) é a mais estudada devido ao fato de estar intrinsecamente relacionada ao processo de fotoenvelhecimento, uma condição causada pela excessiva exposição ao sol, que pode ser retardada por meio da utilização de fotoprotetores, os quais atuam bloqueando ou transformando essas radiações em calor, reduzindo os prejuízos à pele causados pelo sol. "Os protetores solares são preparações tópicas que atenuam a radiação UV antes que ela penetre na pele por reflexão, absorção ou ambos (BOLOGNIA., 2015).

A luz solar é a principal fonte de energia na Terra. A luz visível, a radiação ultravioleta (RUV) e a radiação infravermelha são necessárias para sustentar a vida em nosso planeta. No entanto, além dos benefícios, como calor, visão e síntese de vitamina D, a luz solar também pode ser responsável por queimaduras solares, indução de fotodermatoses ou carcinogênese. A ultravioleta é considerada o principal fator ambiental que representa perigo físico à pele humana (LYON *et al*., 2017).

A radiação UV, capaz de causar danos ao DNA da célula ao interagir com essa molécula, é composta de três faixas de comprimento, os quais são UVA, UVB e UVC. Esses espectros possuem características distintas quando interagem com o tecido cutâneo.

Os raios que menos atingem nossa pele são os raios UVB, aqueles capazes de causar eritema e queimaduras, a depender do fototipo de cada indivíduo e devido ao seu menor comprimento de onda, não consegue atingir estruturas mais profundas da pele, sendo absorvidos pelo estrato córneo da pele, composto por células mortas, localizados mais superficialmente em contato com o ambiente. Por outro lado, os raios UVA, são os que mais entram em contato com o tecido epitelial e por possuírem maior comprimento de onda, conseguem atravessar toda a camada da pele e atingir a derme, sendo o grande protagonista do fotoenvelhecimento. "O UVA pode induzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que causa fotoenvelhecimento" (MAYANGSARI *et al*., 2024).

Segundo o Programa Estadual de Prevenção à Destruição da Camada de ozônio (PROZONESP) da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), a radiação UVA é composta ainda por duas faixas, os raios UVA 2, com maior poder eritematoso e os raios UVA 1, com menor potencial de causar eritema na pele. Informa que a radiação UVA é de 800 a 1000 vezes menos ativa que o UVB na pele, mas penetra, pelas suas características físicas, de forma mais profunda, provocando danos principalmente na derme. É uma radiação também lesiva pois, além dos seus efeitos próprios, aumenta a ação dos raios UVB.

Conforme a diferente atuação das faixas da radiação solar a UVB é responsável por lesões de pele hiperceratóticas, atipias celulares e pela função das células de Langerhans. A UVA atua como cofator nesses processos. Como penetra mais profundamente a derme, a UVA prejudica a microcirculação e a angiogênese e destrói tecido conjuntivo, resultando na acumulação de elastases solares (LYON *et al*., 2017). Segundo Jean Bolognia, alguns dos sinais clínicos cutâneos do fotoenvelhecimento são o surgimento principalmente de rugas, lentigos solares, queratoses, perdas de elasticidade da pele e colora-

ção amarelada, como resultado das longas exposições ao sol. Em seu livro, está presente uma classificação do fotoenvelhecimento, a qual foi estabelecida pelo Dr. Richard Glogau, que atribuiu quatro subdivisões a partir da escala de rugas: fotoenvelhecimento tipo I (sem rugas); fotoenvelhecimento tipo II (rugas em movimento); fotoenvelhecimento tipo III (rugas em repouso) e fotoenvelhecimento tipo IV (somente rugas).

O envelhecimento da pele é um processo biológico complexo que não pode ser evitado e afeta a aparência da pele devido a uma diminuição na capacidade de restaurar a função normal da pele. Basicamente, existem dois processos de envelhecimento da pele, nomeadamente envelhecimento intrínseco e extrínseco envelhecimento. O envelhecimento intrínseco (genética, raça, variações na anatomia da pele em certas áreas e alterações hormonais) é um processo natural de envelhecimento da pele que ocorre com idade e progride lentamente. O envelhecimento extrínseco é desencadeado pela exposição à luz solar contendo luz ultravioleta (UV), conhecida como fotoenvelhecimento. Cerca de 80% do envelhecimento da pele do rosto está relacionado à exposição solar (MAYANGSARI *et al*., 2024).

Uma das características mais proeminentes de fotoenvelhecimento cutâneo é o desenvolvimento de rugas na pele, que se deve principalmente a perda de fibras de colágeno e depósitos de material elastótico degenerativo anormais na derme (elastose actínica). Considera-se que essas alterações sejam mediadas por inflamação, com subsequente regulação de proteases que degradam a matriz extracelular e provocam diminuição da regulação da síntese de colágeno. No entanto, se o processo citado se referisse unicamente à inflamação induzida por UV, a formação de rugas seria reversível com fotoproteção completa, mas é claro que isso não ocorre. Explicações para essa falta de reversibilidade incluem mutações mitocondriais induzidas por UV que ocasionam perda de funções celulares. Além das alterações no tecido conjuntivo dérmico, o fotoenvelhecimento afeta outros componentes da pele, incluindo a epiderme, o sistema pigmentar e a vasculatura (BOLOGNIA., 2015).

Com a idade e especialmente com o dano relacionado ao sol, o colágeno tipo I (a forma mais predominante com uma meia-vida de 15 anos) torna-se cada vez mais fragmentado. À medida que uma maior quantidade de colágeno se torna fragmentada, uma tensão de alongamento menor é exercida sobre os fibroblastos e estes respondem produzindo mais metaloproteases e menos colágeno. Isso cria um círculo vicioso de uma crescente perda de colágeno e um afinamento subsequente da pele. Por fim, com a ruptura substancial das fibras colágenas e elásticas, as rugas produzidas pelo movimento dinâmico da face persistem, mesmo quando esta está em repouso (BOLOGNIA., 2015).

O fotoenvelhecimento pode ser retardado com a utilização de filtros solares que agem bloqueando ou convertendo essas radiações em calor, respectivamente os filtros físicos e químicos. Atualmente, muitos produtos ofertados são compostos por essas duas ações. Além disso, o fotoenvelhecimento está muito relacionado ao fototipo do indivíduo, de modo que pessoas de fototipos mais baixos estão mais suscetíveis às consequências da exposição à radiação solar em relação àquelas com o fototipo mais alto.

Embora o uso de fotoprotetores seja recomendado para retardar os efeitos do fotoenvelhecimento, é necessário que a aplicação seja feita de modo correto.

A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), por meio do Guia de Fotoproteção de 2022, alerta que o efeito protetor depende da quantidade de filtro solar que é aplicado sobre

a pele, de modo que ocorre redução da eficácia se a quantidade não for suficiente. Ressalta que a "regra da colher de chá" deve ser utilizada. Preconiza que no rosto, cabeça e pescoço devem ser utilizada uma colher de chá; frente e atrás do dorso, duas colheres de chá; braço, antebraço direito e esquerdo, duas colheres de chá, uma em cada lado; coxas e pernas direita e esquerda, duas colheres de chá, uma em cada lado. Recomenda ainda, filtros com FPS (fator de proteção) acima de 30 e estabelece que pessoas de pele mais clara devem preferir utilizar filtros solares com FPS acima de 50. Outra recomendação importante é que a aplicação deve ser feita antes da exposição ao sol, pelo menos 15 minutos antes, pois é o tempo necessário para que o filtro solar consiga exercer sua máxima proteção.

Para serem eficazes, os protetores solares devem ser aplicados em quantidade suficiente em todas as áreas expostas ao UV. Além disso, os protetores solares não devem ser usados para aumentar a exposição ao sol, já que isso compensaria qualquer efeito protetor e poderia até mesmo aumentar a exposição a comprimentos de onda não ou menos filtrados, como o UVA. Como observado previamente, essa é uma das explicações para um achado aparentemente contraditório (observado em alguns estudos), de que o uso de protetores solares pode aumentar, em vez de diminuir, a incidência de câncer de pele, principalmente do melanoma (BOLOGNIA., 2015).

A SBD estabelece, ainda, que as pessoas podem utilizar outros métodos para se protegerem das radiações UVA e UVB, para além da utilização do filtro solar, isto é, a utilização de bonés, chapéus, óculos de sol e roupas com proteção para raios UV contribuem para a redução dos danos desses raios à pele, atuando como uma camada a mais de proteção. "Para prevenir o dano ou reduzir a irradiação da pele pelo UV, pode-se evitar o sol (especialmente por volta do meio-dia), ficar na sombra, usar roupas para proteção e/ou usar protetores solares" (BOLOGNIA., 2015).

Por fim, a SBD que o grupo de maior risco tanto para o fotoenvelhecimento quanto para os riscos carcinogênicos da radiação são pessoas com pele, cabelo e olhos claros; pessoas com história de câncer de pele familiar e pessoas com facilidade de se queimar ao sol ou que possuam manchas, pintas ou sardas na pele. Ressalta que mesmo em dias nublados, a utilização de protetor solar é indispensável.

O objetivo deste estudo foi coletar as informações mais atuais disponíveis sobre como agem os raios UVA na pele e como a agressão causada por eles promove o fotoenvelhecimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, realizada no período de abril a maio de 2024, por meio da seleção de artigos disponíveis na base de dados PubMed, utilizando os descritores "*photoaging", "skin*" e "UVA". Foram encontrados um total de 304 artigos, submetidos posteriormente a critérios de seleção.

Os critérios de inclusão utilizados foram: produções científicas que cumpriam o eixo temático proposto, publicadas nos últimos dez anos, na língua inglesa. Os critérios de exclusão foram artigos que não correspondiam à temática presente, não exibiam relações bem estabelecidas acerca dos mecanismos entre os raios UVA e o fotoenvelhecimento, artigos duplicados e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, foram selecionados 6 artigos que deram escopo aos resultados encontrados e à discussão presente, mediante leitura minuciosa. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com base em

achados dos artigos e na literatura existente sobre o eixo temático.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises dos artigos corroboram os aspectos literários já preconizados sobre o potencial lesivo dos raios UVA na pele, de modo que sua característica intrínseca ao fotoenvelhecimento se sobressai às radiações do tipo UVB. “Devido à sua capacidade de penetrar mais profundamente na derme, acredita-se que o UVA, em particular, desempenhe um papel importante nas alterações dérmicas do fotoenvelhecimento” (BOLOGNIA., 2015).

Uma grande fração dos UVA pode penetrar completamente na derme e causar fotoenvelhecimento da pele, que se manifesta por danos à pele, afrouxamento e rugas. O fotoenvelhecimento da pele não é apenas um problema cosmético que aumenta a carga psicológica de pacientes e afeta o trabalho normal e a vida social; também tem uma relação etiológica com a ocorrência de pele benigna tumores, lesões “pré-cancerosas” e câncer de pele (HAN *et al.*, 2022). Parece que as radiações UVB e UVA evocam mecanismos semelhantes para induzir inflamação e subsequentemente imunossupressão na pele. Por exemplo, a irradiação UVA também é capaz de danificar o DNA e desencadear estresse oxidativo na pele. No entanto, há relatos indicando que a radiação UVA pode induzir uma proteção fotoimune contra a imunossupressão induzida por UVB (SALMINEN *et al.*, 2022).

É estabelecida que a relação entre os raios UVA induzem mais rapidamente a perda do viço da pele, afetando sua elasticidade e produção de colágeno a longo prazo, molécula responsável pelas grandes mudanças na textura da pele durante o envelhecimento natural e ingrediente usado nas mais diversas técnicas atuais de procedimentos estéticos, que visam a estimular a produção dessa molécula. Associado a essa temática, estudos mais recentes discriminam os potenciais efeitos do raio UVA ao fotoenvelhecimento, enquanto entendem que os raios UVB estão mais relacionados intrinsecamente ao poder carcinogênico da radiação. A maior penetração do UVA na pele é significativa no processo de fotoenvelhecimento, mas acredita-se que não seja tão importante na fotocarcinogênese, já que todos os cânceres de pele induzidos por UV (CEC, CBC e melanoma) desenvolvem-se a partir de células que residem na epiderme, e não na derme (BOLOGNIA., 2015).

O mecanismo de ação pelos quais os raios UVA agem nas células envolvem a produção de espécies reativas de oxigênio, mas alguns traços desse mecanismo fisiopatológico ainda não são claramente descritos. As espécies reativas de oxigênio (ROS) geradas pela irradiação solar UVA induzem a expressão da metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1), levando ao fotoenvelhecimento, porém o mecanismo molecular permanece obscuro. No presente estudo, descobrimos que o eriodictiol reduz notavelmente a geração de ERO mediada por UVA e protege as células da pele do dano oxidativo e da subsequente morte celular. Além disso, o pré-tratamento com eriodictiol regula negativamente significativamente a expressão de MMP-1 induzida por UVA e reduz as respostas inflamatórias nas células da pele. O pré-tratamento com eriodictiol regula positivamente a expressão da metaloproteinase 1 inibitória tecidual (TIMP-1) e do colágeno-I (COL-1) no nível transcricional de maneira dose-dependente. Os níveis de fosforilação induzidos por UVA da quinase N-terminal c-Jun (JNK), quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e p38 levando ao aumento da expressão de MMP-1 são significativamente redu-

zidos em células da pele tratadas com eriodictiol. Além disso, o pré-tratamento com eriodictiol suprime significativamente as citocinas inflamatórias e inibe a ativação das cascatas de sinalização MAPK nas células da pele. Em conjunto, os nossos resultados demonstram que o eriodictiol tem potentes efeitos anti-inflamatórios e anti-fotoenvelhecimento (NISAR *et al*., 2022).

Os efeitos biológicos da exposição UVA suberitemal repetitiva foram explorados in vivo. Por exemplo, num estudo clínico relatado, 14 voluntários foram expostos três vezes por semana durante 13 semanas a doses crescentes de radiação UVA. Foram estudados diferentes marcadores biológicos relacionados com o fotoenvelhecimento da pele: expressão de ferritina e tenascina, bem como quantificação de lisozima. Os resultados mostraram que a exposição aos UVA induziu um aumento da expressão de ferritina nas camadas basal e suprabasal dos queratinócitos e nas células dérmicas intersticiais.Como a ferritina é um importante marcador de atividade antioxidante, o seu aumento comprovou que a radiação UVA induziu estresse oxidativo. A radiação UVA também induziu um aumento acentuado na expressão da tenascina, logo abaixo da junção dermo-epidérmica. A tenascina é uma grande glicoproteína da matriz extracelular, interagindo com colágenos, proteoglicanos e fibronectina. É expresso em níveis baixos na pele normal, enquanto é regulado positivamente em tumores de pele e em diversas doenças de pele, o que revela os efeitos prejudiciais da radiação UVA. A radiação UVA induziu um aumento significativo no depósito de lisozima. Foi demonstrado que a lisozima está associada a fibras elásticas danificadas em muitos tecidos. Na pele, são observados depósitos de lisozima nas fibras elásticas em regiões danificadas pelo sol, e o número de fibras de elastina contendo lisozima parece estar correlacionado com o grau de danos causados pelo sol. Foi sugerido que a lisozima se liga especificamente às fibras de elastina danificadas e, assim, inibe a degradação proteolítica das fibras alteradas pelas elastases. Isto pode estar ligado à elastose solar. O mesmo estudo também investigou os efeitos da exposição repetitiva e suberitemal a UVA na pigmentação da pele. Foi demonstrado que este regime de exposição induziu um forte aumento na pigmentação (BATTIE *et al*., 2014).

Em outros estudos, verificou-se a ação de algumas substâncias que podem atuar contra os mecanismos de ação dos raios UVA. Segundo estudos desenvolvidos por Zhiyu Lu *et al*, foram encontrados efeitos protetores da hesperetina, um flavonóide cítrico da subclasse de flavononas, na prevenção de danos à pele causados pelos raios UVA. Conclui-se que a busca por ativos que possam retardar ou ainda atuar contra os raios UVA na pele são extremamente interessantes na tentativa de encontrar ingredientes que possam retardar o surgimento de rugas na pele. Além disso, a utilização conjunta de fotoprotetores com eficácia de proteção contra os raios UVA e UVB potencializam a proteção contra o fotoenvelhecimento.

CONCLUSÃO

Os artigos comprovam, portanto, que existe uma ligação direta entre o fotoenvelhecimento e os raios UVA, em razão da capacidade de penetração dessa faixa de luz na derme. A longa exposição a essa radiação promove o surgimento de rugas na pele, mediante os mecanismos de produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) associados à produção de ferritina, tenascina e lisozima. As alterações bioquímicas afetam o conteúdo do tecido conjuntivo presente na derme, a ação dos fibroblastos e con-

tribuem para a redução da produção de colágeno, provocando mudanças na textura, elasticidade e viço da pele.

Por outro lado, o Eriodictiol, um flavonoide, atua como um importante ativo com efeito anti-fotoenvelhecimento e anti-inflamatório. A Hesperetina também tem sido estudada como potencial protetor contra os efeitos da radiação UVA. Dessa maneira, observa-se que produções científicas atuais têm buscado novas substâncias capazes de retardar ou bloquear a ação dos raios UVA no fotoenvelhecimento.

O uso de fotoprotetores permanece sendo veementemente recomendado como excelente ferramenta de proteção contra os raios ultravioletas, atuando na redução dos principais efeitos do fotoenvelhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATTIE C., *et al*. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. 2014; doi: 10.1111/exd.12388.

BOLOGNIA, JEAN. Dermatologia. 3rd edição. São Paulo. Grupo GEN, 2015.

CETESB, Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Informações de Radiação. 2020. Disponível em: https://cetesb.sp.gov.br/prozonesp/materiais-de-apoio/informacoes-de-radiacao/#:~:text=A%20radia%C3%A7%C3%A3o%20-solar%20%C3%A9%20composta,onda%20entre%20200%20e%20400nm. Acesso em: 04 maio 2024.

HAN S., *et al*. Inhibitory Effect of Seawater Pearl Hydrolysate on UVA-Induced Photoaging of Human Skin Fibroblasts. 2022; https://doi.org/10.1155/2022/1558288.

LU Z., *et al*. Hesperetin attenuates UVA-induced photodamage in human dermal fibroblast cells. 2022; https://doi.org/10.1111/jocd.15230.

LYON, SANDRA; MOURA, ANA CLÁUDIA LYON DE; GROSSI, MARIA APARECIDA DE F. Dermatologia Tropical. Rio de Janeiro. MedBook Editora, 2017.

MAYANGSARI E, *et al*. Comparison of UVA vs UVB Photoaging Rat Models in Short-term Exposure. 2024; doi: 10.5455/medarh.2024.78.88-91.

NISAR M.F, *et al*. Eriodictyol protects skin cells from UVA irradiation-induced photodamage by inhibition of the MAPK signaling pathway. 2022; doi: https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2021.112350.

SALMINEN A., KAARNIRANTA K., KAUPPINEN A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. 2022; https://doi.org/10.1007/s00011-022-01598-8.

SBD, Sociedade Brasileira de Dermatologia. Fotoenvelhecimento – o que é, tratamentos e novidades. 2010. Disponível em: https://www.sbd.org.br/fotoenvelhecimento-o-que-e-tratamentos-e-novidades/. Acesso em: 04 maio 2024.

SBD, Sociedade Brasileira de Dermatologia. Guia de Fotoproteção da SBD. 2022. Disponível em: https://issuu.com/sbd.br/docs/sbd-guiafotoprotecao. Acesso em: 04 maio 2024.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 2

MANEJO CLÍNICO DE MICOSES

ANA BEATRIZ SCARABELOT RECH[1]
ANA CAROLINA VITORIA GRASSO[1]
EDUARDA MAIOCHI[1]
GUSTAVO BÚRIGO GUGLIELMI[2]
ISABELLA FONTANA ROVARIS[1]
ISABELA VITORIA GRASSO[1]
JULIA DE SOUZA DARELA[2]
LETICIA MARTINS DA SILVA[1]
LUIZ VICENTE ANTUNES ZAPPELLINI[2]
MARIA CLARA SCARABELOT RECH[1]
MARIA LUIZA SÔNEGO TRENTO[2]
NICOLE LUIZA RIZZOTTO[1]
PAULA VITÓRIA NUERNBERG[2]
SARAH SUANY DE SOUZA NASCIMENTO[1]
VITOR PIZONI PORFIRIO[1]

1. Discente - Medicina da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)
2. Médico formado pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

Palavras-chave: *Dermatomicoses; Fungos; Manejo*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.2

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os fungos são seres eucariontes muito presentes em todas as partes do globo, podendo viver de forma parasitária ou simbiótica com plantas e animais (AZULAY, 2017). Micose é o nome dado às infecções fúngicas que atingem principalmente a epiderme e seus anexos, porém, em casos mais raros, podem infectar por contiguidade o tecido subcutâneo e órgãos internos (AZULAY, 2017). É possível classificá-las em micoses superficiais e sistêmicas. Estima-se que afetem até 300 milhões de pessoas no mundo, segundo o Fundo Global de Ações contra Infecções Fúngicas, portanto, o diagnóstico e tratamento corretos das micoses são de suma importância na prática dermatológica. Muitas vezes, o quadro clínico é dúbio e necessita de métodos complementares como raspagem e cultura da lesão, análise por lâmpada de *Wood* ou dermatoscopia direta (AZULAY, 2017). O tratamento tem como base a etiologia e o local de acometimento da lesão em questão, podendo variar em função da patologia e do paciente. Desse modo, é perceptível que as micoses são condições prevalentes que requerem uma abordagem ampla (BEGUM *et al*., 2020; NETO *et al*., 2019).

O objetivo deste estudo foi fornecer uma revisão sobre o tema, abrangendo os métodos diagnósticos e terapêuticos, buscando mitigar as complicações do quadro.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Medline, além de livros reconhecidos nacional e internacionalmente.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: micoses superficiais e profundas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Revisão Narrativa

Os fungos são seres eucariontes muito presentes em todas as partes do globo, estimando-se que afetem até 300 milhões de pessoas, segundo o Fundo Global de Ações contra Infecções Fúngicas. Micose é o nome dado às infecções fúngicas que atingem principalmente a epiderme e seus anexos, porém, em casos mais raros, podem infectar por contiguidade o tecido subcutâneo e órgãos internos (AZULAY, 2017). Dentro disso, é possível classificá-las em micoses superficiais e sistêmicas/profundas, assim como será abordado neste capítulo.

Micoses Superficiais

1. Ceratofitoses - São fungos que essencialmente parasitam apenas a superfície da pele e dos pelos, logo, a queratina, sem causar reação de hipersensibilidade. Neste grupo, o principal representante é a Malassezia (AZULAY, 2017; BEGUM *et al*., 2020).

1.1 Pitiríase Versicolor - Causada pelo agente etiológico Malassezia spp, majoritariamente pelo M. furfur, predomina em regiões de clima quente e úmido. Acomete principalmente tronco, membros superiores e face, tendo como forte fator precipitante a exposição solar (AZULAY, 2017; BEGUM *et al*., 2020) **(Figura 2.1)**.

Figura 2.1 Imagem de epiderme com pitiríase versicolor

Legenda: Manchas hipocrômicas arredondadas e descamativas. Fonte: Azulay, 2017

- Clínica

É uma infecção assintomática, mas não raro pode ocorrer prurido associado; as lesões são máculas descamativas hipocrômicas, mas que em alguns indivíduos podem ser hipercrômicas ou eritematosas (por isso o nome versicolor). São múltiplas e arredondadas, porém podem confluir e alcançar grandes áreas do corpo. Ao se passar a unha sobre a lesão, essa provoca uma descamação furfurácea (sina de Besnier), que também pode ser observada após o estiramento da pele (sinal de Zileri) (AZULAY, 2017; BEGUM *et al*., 2020).

- Diagnóstico

Através do exame micológico direto sendo observado hifas curtas e largas e elementos blastoconídios agrupados em cachos de uva. À luz de *wood*, as lesões mostram-se amareladas (LEUNG *et al*., 2022; ELEWSKI, 2003).

- Tratamento

Solução ou loção de imidazólicos (tioconazol, isoconazol) a 1%, aplicados diariamente após o banho por 4 semanas ou xampu de sulfeto de selênio a 2,5% diariamente por 2 semanas, e após 1 vez por semana por 2 semanas (melhores resultados quando deixar agir por 15 minutos antes de enxaguar). Outra opção é terbinafina solução a 1%, uso diário, por 4 semanas (AZULAY, 2017).

Quando houver comprometimento de maior superfície corporal ou em recidivas, recomenda-se terapia sistêmica: itraconazol 100 mg 2 vezes ao dia após as refeições por 5 dias, cetoconazol 200mg 1 vez ao dia por 10 dias ou fluconazol 300mg 1 vez por semana por 2 semanas (AZULAY, 2017).

1.2 Ceratofitose Negra (*Tinea Nigra)* - Micose rara, provocada pelo agente Hortaea werneckii, acomete principalmente crianças do sexo feminino em regiões tropicais e subtropicais. Apresenta-se com manchas pretas na região palmar e plantar ou bordas dos dedos. No exame micológico direto observa-se hifas escuras septadas. O tratamento é realizado com antifúngicos tópicos, e se necessário terapia adjuvante, ceratolíticos (LEUNG *et al*., 2022; KOVITWANICHKANONT & CHONG, 2019).

1.3 Tricomicose Nodosa (*Piedra*)

- Características

Representada por 2 espécies diferentes, Piedra negra (*Piedraia hortae*) e Piedra branca (*Trichosporon cutaneum*), são caracterizadas por pequenos nódulos pretos e rígidos, e nódulos branco-amarelados amolecidos, respectivamente, que se aderem aos folículos pilosos do couro cabeludo, das axilas e da região pubiana (LEUNG *et al*., 2022; KOVITWANICHKANONT & CHONG, 2019) **(Figura 2.2)**.

Figura 2.2 Imagem de tricomicose nodosa

Fonte: AZULAY, 2017. **Legenda**: Piedra negra e piedra branca, respectivamente.

- Diagnóstico

Confirma-se o diagnóstico através do exame micológico direto sendo observado os ascos/massas de blastose (LEUNG *et al*., 2022; ELEWSKI, 2003).

- Tratamento

A associação de loções ou xampus antimicóticos com agentes esfoliantes geralmente são suficientes para tratar a afecção (LEUNG *et al*., 2022). Itraconazol via oral é utilizado quando há acometimento extracutâneo. Não há necessidade de cortar os cabelos. Hiper-hidrose pode ser fator precipitador de recidivas (AZULAY, 2017).

2. Dermatofitoses - São causadas por dematófitos, fungos do gênero *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* e mais recentemente, descobertos os gêneros *Nannizzia*, *Lophophyton* e *Arthroderma*, popularmente conhecidos como tinhas (ou tinea) (AZULAY, 2017; SAMPAIO & RIVITTI, 2014). Nas últimas duas décadas tem se aumentado a incidência da afecção, devido aos problemas socioeconômicos, viagens e imigrantes de países tropicais e o contato com animais, majoritariamente domésticos. A cadência das manifestações no homem depende da hipersensibilidade celular, que é intrínseco ao hospedeiro, a virulência e ao hábitat natural do fungo (SAMPAIO & RIVITTI, 2014).

2.1 Tinha do Couro Cabeludo (*Tinea Capitis*) - Comum em crianças, dificilmente vista em adultos. Divide-se em tinha tonsurante, que cursa com alopecia em áreas circulares, e tinha favosa, que a lesão se apresenta em crostas amareladas (AZULAY, 2017) **(Figura 2.3)**.

Figura 2.3 Imagem de tinha do couro cabeludo

Fonte: SAMPAIO & RIVITTI, 2014. **Legenda**: Placa tonsurante

2.2 Tinha da Barba (*Tinea Barbae*) - A *tinea barbae* é uma infecção fúngica dos pelos faciais, especialmente em homens adultos. Pode causar inflamação, foliculite e formação de pústulas na área da barba (AZULAY, 2017).

2.3 Tinha do Corpo (*Tinea Corporis*) - A *tinea corporis* é uma micose que afeta áreas do corpo além do couro cabeludo, barba, mãos e pés. Cursa com lesões circulares de bordas elevadas e descamação central (AZULAY, 2017).

2.4 Tinha Marginada (*Tinea Cruris*) - A *tinea cruris* afeta a região da virilha e áreas adjacentes, causando intenso prurido, eritema e descamação (AZULAY, 2017).

2.5 Tinha dos Pés e das Mãos (*Tinea Pedis* e *Tinea Manus*) - *Tinea pedis* é uma infecção fúngica dos pés, caracteriza-se por descamação, prurido e fissuras entre os dedos. *Tinea manus* afeta as mãos, menos comum, mas pode causar lesões semelhantes (AZULAY, 2017) **(Figura 2.4)**.

Figura 2.4 Imagem dos pés

Legenda: Lesões descamativas difusas, forma escamosa

2.6 Tinha Imbricada (*Tinea Imbricata*) - A *tinea imbricata* é uma forma crônica de dermatofitose, mais comum em áreas tropicais. Causa lesões circulares descamativas com bordas onduladas (AZULAY, 2017).

2.7 Tinha Ungueal (*Tinea Unguium*) ou onicomicose - A *tinea ungueal* é uma infecção fúngica das unhas, que pode causar alterações na cor, espessamento e desintegração das unhas. É comumente associada à infecção por dermatófitos (AZULAY, 2017).

2.8 Dermatofitose Inflamatória - A dermatofitose inflamatória é uma forma mais grave de micose, caracterizada por intensa inflamação, edema e formação de vesículas ou pústulas (AZULAY, 2017).

2.9 Dermatofitose Granulomatosas - A dermatofitose granulomatosa é um raro tipo de infecção fúngica, na qual o fungo provoca uma resposta granulomatosa, cursando com a formação de lesões nodulares na pele (AZULAY, 2017; ELEWSKI, 2003).

- Diagnóstico

Realizado pelo exame micológico direto (observado micélios); a cultura é reservada para reconhecimento da espécie e assim rastrear a fonte do contágio. Pode-se também utilizar o método da fita gomada com aplicação de KOH ou a luz de *Wood* (nas tineas favosa e microspórica os fâneros fluorescem) (AZULAY, 2017; ELEWSKI, 2003).

- Tratamento

O tratamento depende da extensão e localização do acometimento. Normalmente, para *tinea pedis*, *tinea cruris* e *tinea corporis* a terapia tópica se faz eficaz; no entanto, para onicomicose é necessário tratamento antifúngico sistêmico. Outra atenção é para a *tinea capitis*, a qual o xampu antifúngico é útil para reduzir a transmissão entre indivíduos, porém insuficiente para erradicar o fungo se usado isoladamente (AZULAY, 2017; LEUNG *et al*., 2022).

- Tratamento Tópico

As primeiras linhas de tratamento são a terbinafina a 1% e derivados imidazólicos, como por exemplo miconazol a 2% e tioconazol a 1%. A posologia consiste em 1-2 vezes por dia por 1-2 semanas. Podem ser encontrados nas formas em creme, loção, spray e pó. Quanto à *tinea pedis*, recomenda-se utilizar associado vaselina salicilada ou uréia a 20% (AZULAY, 2017; LEUNG *et al*., 2022).

- Tratamento Sistêmico

A griseofulvina, o primeiro antibiótico descoberto como tratamento efetivo para dermatofitoses, hoje já não é mais utilizado, dando-se preferência aos derivados imidazólicos. Nos ca-

sos de *tinea capitis*, onicomicose, grande extensão de tinea na pele, falha do tratamento tópico e em pacientes imunocomprometidos, recomenda-se terapia oral com terbinafina 250 mg/dia para adultos, e para crianças 10-20 mg/kg/dia. A duração da terapia é diferente para cada localização de acometimento:

- *Tinea corporis*: 2 a 4 semanas
- *Tinea capitis*: 4 a 6 semanas
- Onicomicoses: 3 a 4 meses.

(AZULAY, 2017; LEUNG *et al*., 2022).

- Observação

Dermatofitoses em pacientes imunodeprimidos (portadores de HIV, transplantados, em uso de quimioterápicos ou radioterápicos, diabéticos e pacientes em uso crônico de corticoides sistêmicos) necessitam de mais tempo e de doses maiores de terapia (AZULAY, 2017; LEUNG *et al*., 2022).

3. Dermatomicoses - Engloba as afecções causadas por fungos que causam lesões de pele (AZULAY, 2017).

4. Candidíases - São causadas pelo fungo Candida sp, principalmente a C. albicans, a qual coabita a superfície da pele, da mucosa oral, do intestino e da mucosa vaginal. Infectam principalmente áreas de dobras (quentes e úmidas), além de mucosas, pele e unhas. É uma doença definidora de AIDS quando acomete esôfago e vias aéreas superiores (AZULAY, 2017; ODDS, 2022; PAPPAS *et al*, 2016).

Dentro da clínica da doença, temos:

4.3 Candidíase oral (“sapinho”) – comum em recém-nascidos, idosos e pacientes imunossuprimidos (AZULAY, 2017).

4.4 Candidíase intertriginosa – atinge dobras naturais (interdigitais, inframamárias, inguinais, axilares); as lesões são erosivas e úmidas, pruriginosas e com indutos esbranquiçados (Figura 2.5) (AZULAY, 2017).

Figura 2.5 Imagem de candidíase intertriginosa

Fonte: Azulay, 2017. **Legenda:** Candidíase inframamária.

4.4.1 Dermatite das fraldas - retenção de urina e fezes, além de agredir a pele, é o microambiente ideal para o desenvolvimento de leveduras (AZULAY, 2017).

4.5 Candidíase ungueal e periungueal – é a principal causa de paroníquia; apresenta lesão eritematoedematosa que pode resultar em onicólise. (AZULAY, 2017)

4.6 Queilite angular – lesões fissurais nos cantos da boca, muito associada com infecção bacteriana (AZULAY, 2017).

4.7 Vaginite e balanites – lesões eritematoerosivas ou em placas esbranquiçadas, muito pruriginosas; corrimento vaginal esbranquiçado e grumoso é característico **(Figura 2.6)** (AZULAY, 2017).

Figura 2.6 Imagem de candidíase em parte genitais

Fonte: Azulay, 2017. **Legenda:** Candidíase em saco escrotal

- Diagnóstico

O diagnóstico inicial de candidíase geralmente é feito com base na clínica e apoiado em testes laboratoriais (AZULAY, 2017; NETO *et al*, 2019). Isso pode incluir a presença de lesões brancas, semelhantes a placas, na mucosa oral ou genital, associadas a prurido, dor e irritação local. Em casos suspeitos, é comum realizar exames laboratoriais confirmatórios, como análise microscópica de amostras de raspado das lesões, buscando a presença de hifas ou pseudohifas de Candida (ODDS, 2022; PAPPAS *et al*, 2016). Além disso, pode-se realizar cultura dessa amostra em meios específicos para evidenciar o crescimento do fungo. Atualmente, também existe a possibilidade de realizar testes moleculares, como reação em cadeia da polimerase (PCR), testes muito sensíveis e específicos que podem confirmar o diagnóstico de forma rápida e com elevada precisão (ELEWSKI, 2003).

- Tratamento

O tratamento da candidíase deve ser individualizado com base no tipo de infecção, gravidade, resposta ao tratamento anterior, condições subjacentes do paciente e susceptibilidade do fungo aos antifúngicos. A duração do tratamento também pode variar dependendo da melhora clínica do paciente.

- Candidíase oral, estomatite, queilite angular - solução de nistatina oral 400.000 a 500.000 UI, 3 a 4 vezes ao dia; deve ser bochechado e mantido pelo maior tempo na cavidade oral antes de ser engolida.
- Candidíase intertriginosa e ungueal/periungueal - fluconazol ou itraconazol oral associado de terapia tópica com derivados azólicos ou nistatina 100.000 UI por 2 a 3 meses para evitar recidivas.
- Dermatite das fraldas - higiene local, hidrocortisona a 1% e nistatina creme 25.000 a 100.000 UI. Exposição ao sol diária pode-se fazer benéfico.
- Vaginite - nistatina em creme vaginal, anfotericina B em creme vaginal ou imidazólicos em cremes (tioconazol a 6,5%) ou óvulos vaginais.
- Balanites - creme com nistatina a 100.000 UI; em caso de recidivas, o paciente pode se beneficiar de postectomia.

(AZULAY, 2017; ODDS, 2002; PAPPAS *et al*, 2016).

Micoses Sistêmicas/Profundas

As micoses sistêmicas são infecções fúngicas que afetam órgãos internos do corpo humano, além da pele e das membranas mucosas. Essas infecções são causadas por fungos que podem penetrar no corpo através da inalação de esporos, ingestão de alimentos contaminados, inoculação através de feridas na pele ou transmissão de pessoa para pessoa (SAMPAIO & RIVITTI, 2014).

1. Histoplasmose: causada pelo fungo Histoplasma capsulatum, encontrado em solos contaminados com fezes de pássaros ou morcegos. A infecção ocorre pela inalação de esporos do fungo, podendo causar uma doença pulmonar

aguda ou crônica. Em casos graves, pode disseminar-se para outros órgãos (AZULAY, 2017).

2. Blastomicose: causada pelo fungo Blastomyces dermatitidis, presente em solos úmidos e ricos em matéria orgânica, como florestas. A infecção é adquirida pela inalação de esporos do fungo, podendo causar uma doença pulmonar aguda ou crônica, além de disseminar-se para outros órgãos (AZULAY, 2017).

3. *Coccidioidomicose*: causada pelo fungo *Coccidioides immitis* ou *Coccidioides posadasii*, encontrado em solos de regiões áridas e semiáridas. A infecção ocorre pela inalação de esporos do fungo, podendo apresentar-se como uma doença pulmonar aguda, crônica ou disseminada (AZULAY, 2017).

4. *Criptococose*: causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, encontrado em solos contaminados com fezes de pássaros, especialmente de pombos. A infecção ocorre pela inalação de esporos do fungo, podendo causar doença pulmonar e disseminar-se para o sistema nervoso central, resultando em meningite (AZULAY, 2017).

5. *Paracoccidioidomicose*: causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, encontrado em solos da América Latina. A infecção é adquirida pela inalação de esporos do fungo, podendo apresentar-se como uma doença pulmonar crônica, além de disseminar-se para outros órgãos (AZULAY, 2017).

- Diagnóstico

O diagnóstico das micoses sistêmicas muitas vezes requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo dermatologistas, infectologistas, patologistas e radiologistas, especialmente em casos complexos ou graves (AZULAY, 2017). Geralmente, essa abordagem envolve exames clínicos, culturas de amostras clínicas e, em alguns casos, testes moleculares. Esse diagnóstico pode ser desafiador devido à diversidade de agentes envolvidos e à variedade de apresentações clínicas. No entanto, com uma história clínica detalhada, exame físico, exames laboratoriais e, em alguns casos, exames de imagem, é possível estabelecer o diagnóstico corretamente (PROCOP & ROBERTS, 2011).

A história clínica detalhada inclui informações sobre sintomas, exposição a ambientes ou atividades de risco (como viagens a áreas endêmicas), comorbidades subjacentes e uso de imunossupressores. Durante o exame físico, podem ser observados sinais sugestivos de micoses sistêmicas, como lesões cutâneas, linfadenopatia e sinais de comprometimento de órgãos internos (PROCOP & ROBERTS, 2011; PFALLER & DIEKEMA, 2011).

Nos aspectos laboratoriais, dispomos de exames como cultura de amostras de sangue, escarro, urina ou tecidos, que podem ser cultivados em meios específicos para identificação do fungo. Além disso, o exame microscópico é de grande valia para detectar a presença de estruturas fúngicas, como esporos, leveduras ou hifas, por meio de técnicas como coloração de Gram, Giemsa ou o exame direto com lâmpada de *Wood* (AZULAY, 2017; NETO *et al*, 2019). Alguns testes sorológicos específicos, como testes de detecção de anticorpos ou antígenos fúngicos, também podem ser úteis para o diagnóstico de certas micoses sistêmicas. Por fim, testes moleculares, como PCR, podem ser usados para amplificar e detectar o DNA fúngico em amostras clínicas, fornecendo diagnóstico rápido e sensível (PROCOP & ROBERTS, 2011; PFALLER & DIEKEMA, 2011).

Quanto aos exames de imagem, estes também podem ser realizados para avaliar a presença de lesões. Os mais utilizados são a radiografia de tórax, a tomografia computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM). Tais

exames são fundamentais para avaliar a presença de lesões pulmonares (infiltrados, nódulos ou cavitações), comuns em muitas micoses sistêmicas, e para buscar o envolvimento de outros órgãos, como cérebro, fígado, baço e ossos (NETO *et al*, 2019).

- Tratamento

O tratamento varia principalmente em função do agente envolvido, da gravidade da infecção e do status imunológico do paciente. A base do tratamento são os antifúngicos sistêmicos, mas alguns casos podem necessitar de abordagem cirúrgica (AZULAY, 2017).

Os antifúngicos sistêmicos mais utilizados são os derivados azólicos, como fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol. Eles são administrados por via oral ou intravenosa, dependendo da gravidade da infecção. Além disso, outros agentes utilizados são as equinocandinas, como caspofungina, micafungina e anidulafungina, principalmente para infecções fúngicas invasivas, especialmente aquelas causadas por Candida spp. e Aspergillus spp. Também para infecções mais graves, incluindo casos de histoplasmose disseminada, criptococose meníngea e mucormicose, a Anfotericina B pode ser utilizada por via intravenosa. Em casos selecionados, outros antifúngicos, como terbinafina, griseofulvina, flucitosina e anfotericina lipossomal, podem ser usados (AZULAY, 2017; WHEAT *et al*., 2007; WHEAT *et al*., 1986).

A conduta cirúrgica fica reservada especialmente em situações em que há abscessos fúngicos, obstrução de vias aéreas e complicações relacionadas à disseminação fúngica para órgãos vitais, sendo necessário o desbridamento das lesões (AZULAY, 2017; SAMPAIO & RIVITTI, 2014).

Ademais, devido à complexidade e potencial risco de complicações nesses casos, os pacientes devem ser acompanhados de perto, podendo necessitar de terapia de suporte adicional, como oxigenoterapia, hidratação intravenosa, controle da dor e suporte nutricional (PROCOP & ROBERTS, 2011; PFALLER & DIEKEMA, 2011).

CONCLUSÃO

Neste capítulo, exploramos a diversidade das micoses superficiais e profundas, revelando a complexidade das infecções fúngicas que podem afetar a pele e os órgãos internos. Desde as ceratofitoses até as candidíases e micoses sistêmicas, fica evidente a importância do diagnóstico preciso e do tratamento adequado para mitigar as complicações associadas a essas condições.

As micoses superficiais, como a pitiríase versicolor e as dermatofitoses, apresentam uma variedade de manifestações clínicas e exigem abordagens terapêuticas específicas, muitas vezes envolvendo tratamento tópico e, em casos mais graves ou recorrentes, terapia sistêmica.

Por outro lado, as micoses sistêmicas representam um desafio maior devido à sua capacidade de afetar órgãos internos, como pulmões, cérebro e ossos. O diagnóstico dessas infecções requer uma abordagem multidisciplinar, combinando história clínica detalhada, exames laboratoriais e de imagem. O tratamento, geralmente baseado em antifúngicos sistêmicos, pode variar de acordo com o agente envolvido, a gravidade da infecção e o estado imunológico do paciente, e pode incluir intervenções cirúrgicas em casos selecionados.

Em suma, este capítulo destaca a importância de uma abordagem ampla e integrada para o manejo das micoses, visando não apenas aliviar os sintomas do paciente, mas também prevenir complicações graves e melhorar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZULAY, Rubem David. Dermatologia: 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

BEGUM, J. *et al*. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. Journal Basic Microbiology v. 60, n. 4, p. 293-303, 2020. doi: 10.1002/jobm.201900675.

ELEWSKI BE. Clinical diagnosis of common fungal infections. Dermatol Clin. V. 21, n.1 p.11-15, 2003.

KOVITWANICHKANONT T, CHONG A. H. Superficial fungal infections. The Australian Journal of General Practice. V. 48, n. 10, p. 706-711, 2019.

LEUNG A. K., *et al*. Tinea versicolor: an updated review. Drugs in Context. v. 14, n. 11, p. 2-9, 2022. doi: 10.7573/dic.2022-9-2.

NETO, C. F., *et al*. Manual de Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP. 5. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2019.

ODDS F. C. Laboratory evaluation of Candida and Candidiasis. ASM Journal Plataform. v. 2, n. 10, p. 3648-3658, 2002.

PAPPAS P. G., *et al*. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. v. 62, n. 4, p. 1-50, 2016. doi:10.1093/cid/civ933.

PFALLER M. A., DIEKEMA D.J. Laboratory diagnosis of fungal infections: new technologies for the mycology laboratory. In: Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE, EBSCO Discovery Service. Essentials of Clinical Mycology. v. 2, n. 3, p. 1-26, 2011.

PROCOP G. W., ROBERTS G. D. Laboratory methods in the diagnosis of invasive mycoses. Essentials of Clinical Mycology. v. 2, n. 4, p. 27-49, 2011.

SAMPAIO, S. A.; RIVITTI, S. K. Manual de Dermatologia Clínica. São Paulo: Atheneu, 2014.

WHEAT L. J.; *et al*. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. v. 45, n. 7, p. 807-825, 2007. doi:10.1086/521259.

WHEAT L. J., KOHLER R. B., TEWARI R. P. Diagnosis of disseminated histoplasmosis by detection of Histoplasma capsulatum antigen in serum and urine specimens. The New England Journal of Medicine. v. 314, n. 2 p. 83-88, 1986. doi:10.1056/NEJM198601093140204.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 3

DERMATITE DE ESTASE NA SENESCÊNCIA

ANA LUIZA VIEIRA ALEXANDRINO[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
LORRANE BARBOSA ALVES[1]
KATIUSSIA SOARES BEZERRA[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
MARCELLY HARUMI KAWASAKI[1]
MAURÍCIO MOTA DE AVELAR ALCHORNE[2]

1. Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Dermatite de estase; Senescência; Insuficiência Venosa*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.3

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno fisiológico e cada vez mais presente na atualidade. Tal fator deve-se às melhores condições de vida, ao maior acesso à informação, ao avanço da medicina, entre outras causas determinantes. Com essa inversão da pirâmide etária, é notório a mudança no padrão de doenças, as quais eram de origem infecciosas e que deram lugar a doenças crônicas, não transmissíveis e degenerativas. Assim, também há uma mudança no que se diz respeito à fisiologia que ocorre no corpo dos idosos (CANDEIAS, 2021).

A pele, como o maior órgão do corpo humano, é uma das partes que mais sofrem o impacto do tempo. A junção dermo-epidérmica não se encontra tão unida e os queratinócitos não se proliferam tanto. Tais mudanças fisiológicas relacionadas à senescência contribuem para o surgimento de diversas doenças como, por exemplo, a dermatite de estase (BONIFANT, 2019; CANDEIAS, 2021).

A dermatite de estase é uma lesão inflamatória da pele em membros inferiores decorrente de uma insuficiência venosa crônica. Ela acomete 5% da população acima de 65 anos e influencia diretamente na qualidade de vida dos que a possuem. Em meio a isso, é importante destacar a importância dessa doença para a contemporaneidade (CANDEIAS, 2021).

O objetivo deste estudo foi realizar o levantamento bibliográfico acerca da dermatite de estase na senescência.

MÉTODO

Para a realização desta revisão bibliográfica sistemática foi realizado o levantamento bibliográfico sobre o tema exposto. Para isso foram utilizados os bancos de dados Pubmed, MedScape, Scielo e Google Acadêmico. As palavras-chave para busca de artigos utilizados foram: "Dermatite de estase", "Dermatologia das Doenças Venosas" e "Pele na Senescência". Inicialmente foram selecionados 30 artigos científicos, os quais passaram por extenso processo de leitura e seleção, dos quais somente 4 artigos foram selecionados para a presente revisão bibliográfica. Os critérios de exclusão foram: artigos repetidos, literatura com mais de 10 anos de publicação, conflito de interesse e trabalhos que fugissem da temática proposta pela revisão bibliográfica. Ao final, foram escolhidos artigos na língua inglesa e portuguesa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo a cerca de 16% do peso total do corpo. Esse órgão é dividido em 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme. A pele também contém glândulas anexas, tais como as glândulas sudoríparas e sebáceas. Esse órgão possui diversas funções, destacando-se: a termorregulação, a síntese da vitamina D, sensibilidade e a proteção corporal (CANDEIAS, 2021).

O envelhecimento é um fenômeno fisiológico e crescente na atualidade. Com mudanças no cenário etário da grande maioria da população, torna-se evidente como esse fato é preocupante, principalmente em locais nos quais prevalece essa realidade social, que são os países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Nota-se também que com essa transição demográfica, ocorreu uma mudança no padrão de doenças. Tendo em mente essa nova realidade, fica claro que o maior órgão do corpo humano, a pele, também acompanha essas variações temporais. Essas mudanças podem ocorrer devido aos fatores intrínsecos e extrínsecos (BONIFANT, 2019; CANDEIAS, 2021).

O envelhecimento intrínseco está relacionado a alterações fisiológicas relacionados à senescência, sendo essas a interrupção permanente da divisão celular (CANDEIAS, 2021).

Também se destaca o encurtamento dos telômeros, extremidades dos cromossomos, os quais ao se tornarem extremamente curtos resultam na senescência celular (CANDEIAS, 2021). Destacando-se que esse processo é influenciado por fatores genéticos e hormonais. Entre a influência hormonal tem-se os estrogênios desempenhando interferência no colágeno, elastina, cicatrização, fluxo sanguíneo, espessura da pele, fibroblastos e queratinócitos, sendo esses hormônios diminuídos drasticamente durante a menopausa (CANDEIAS, 2021).

Enquanto o envelhecimento extrínseco consiste no envelhecimento causado por fatores externos e ambientais, como a exposição à radiação solar, tabagismo, flacidez e hiperpigmentação (CANDEIAS, 2021). Tem-se a radiação ultravioleta (UV) como um fator importante para o fotoenvelhecimento. Uma vez que esta radiação provoca danos no ADN diretos e indiretos, mutagênese das células da pele e estresse oxidativo, sendo a soma desses eventos importante para o fotoenvelhecimento (CANDEIAS, 2021). Além da radiação, o tabagismo também interfere na saúde da pele. A inalação do fumo reduz o fluxo sanguíneo na microcirculação, reduzindo o crescimento e proliferação das células fibroblastos e diminuindo a migração celular para o processo de cicatrização epitelial (CANDEIAS, 2021). Assim, estudos apresentam que 10 anos de tabagismo correspondem a uma aparência de uma idade de 2 anos e meio mais velha (CANDEIA, 2021). Além disso, fatores como nutrição e poluição também possuem interferência na saúde epitelial.

O envelhecimento provoca mudanças significativas na pele, como a diminuição da taxa de renovação celular da epiderme, diminuição da proliferação dos queratinócitos, diminuição da quantidade de melanócitos funcionais e aumento do pH da pele. E todas essas alterações somadas, em especial a última, aumentam a predisposição a afecções dermatológicas, entre elas a dermatite de estase (BONIFANT, 2019; CANDEIAS, 2021).

A dermatite de estase, também conhecida como dermatite gravitacional ou eczema de estase, trata-se de uma lesão inflamatória da pele em membros inferiores decorrente de um envelhecimento regado por maus hábitos. Isso porque com o tempo as paredes das veias e suas válvulas diminuem o funcionamento sendo agravado pela baixa estimulação provocada pelo sedentarismo, o que dificulta o retorno venoso das pernas até o coração e favorece o aparecimento da insuficiência venosa crônica e posteriormente da dermatite de estase (SIPPEL, 2011). Esse represamento sanguíneo não ocorre em pessoas saudáveis, pois nestes indivíduos há dois mecanismos auxiliares para manter o sangue venoso circulando (SIPPEL, 2011). Sendo o primeiro as válvulas no interior das veias, as quais se comportam como “comportas” facilitando a passagem do sangue para cima e impedindo o retorno venoso. E o segundo mecanismo é o chamado “bomba muscular da perna”, o qual consiste no impacto das plantas dos pés no chão exercendo efeito compressivo no leito venoso, auxiliando na ejeção sanguínea (SIPPEL, 2011).

Quando há alteração na circulação venosa, e esta não funciona adequadamente surgem complicações pelo represamento de sangue nas pernas. Sendo essa complicação a insuficiência venosa crônica. Dentre essas complicações destacam-se edema, telangiectasias, tromboses, varizes, escurecimento da pele, inflamação, úlceras e a dermatite de estase **(Figura 3.1)** (SIPPEL, 2011).

A dermatite de estase acomete principalmente a população acima dos 60 anos e se apresenta, majoritariamente, com manchas ou placas avermelhadas ao redor dos tornozelos, de preferência em pacientes com histórico de má circulação, pernas que apresentam edema crô-

nico (inchaços prolongados) e múltiplas varizes. Cerca de 5% dos indivíduos acima de 60 anos apresentam algum grau de dermatite de estase (SIPPEL, 2011).

Todos esses sinais e sintomas trazem diversas consequências para quem sofre com essa questão como, por exemplo, lipodermatoesclerose, infecções secundárias e úlcera venosa. Vistos tamanhos impasses, nota-se que a qualidade de vida do paciente geriátrico diminui cada vez mais, fazendo com que sejam necessárias mudanças no padrão de vida atual para a resolução dessa problemática **(Figura 3.2** e **Figura 3.3)**.

Figura 3.1 Dermatite de estase em idoso

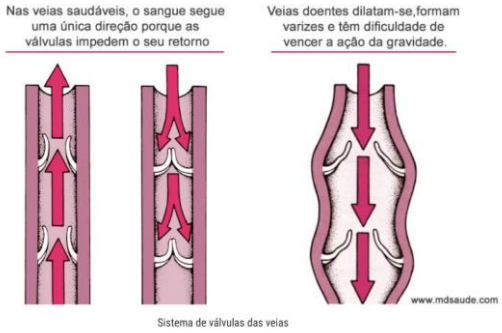


Figura 3.2 Dermatite de estase em idoso

Fonte: SIPPEL *et al*., 2011

Figura 3.3 Dermatite de estase em idoso

Fonte: SIPPEL *et al*., 2011

CONCLUSÃO

Assim, faz-se notório o crescente envelhecimento populacional e o quanto esse grupo está sendo afetado por doenças crônicas e degenerativas, tais como a dermatite de estase. Assim, destaca-se a importância de estudos e pesquisas acerca do tema. Com isso, pode-se concluir que uma melhor alimentação, a prática de exercícios físicos e uma boa qualidade de vida em geral podem fazer com que tal doença seja minimizada com o tempo e com que essa etapa da vida aconteça de forma harmônica, leve e empolgante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONIFANT, HILARY; HOLLOWAY, SAMANTHA. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. British journal of community nursing, v. 24, n. Sup3, p. S28-S33, 2019.

CANDEIAS, INÊS FILIPA CLEMENTE. Cuidados dermatológicos no idoso. 2021. Tese de Doutorado.

SIPPEL, K. *et al*. Evidence that venous hypertension causes stasis dermatitis. Phlebology, v. 26, n. 8, p. 361-365, 2011.

YOSIPOVITCH, GIL *et al*. Stasis dermatitis: an overview of its clinical presentation, pathogenesis, and management. American Journal of Clinical Dermatology, v. 24, n. 2, p. 275-286, 2023.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 4

SINDROME DE DRESS

PEDRO AUGUSTO BARBOSA SILVA[1]
LARA BEZERRA JUSTINO[2]
JOÃO VITOR GODINHO SIMIONATO[3]
DIOGO JOSÉ FONSECA MONTEIRO PINTO[3]
RENATO AMORIM PEREIRA DE CARVALHO MOURA[3]
PAULO HENRIQUE MATOS DA SILVA[4]
MILENA DAHRA ACIOLI LEONARDI[5]
MARIA FERNANDA REIS DUARTE[6]
ANDRÉ MACEDO DE JESUS JÚNIOR[7]
GABRIELA HILGEMBERG[8]
FERNANDA MAYTA SCHAEFER[9]
EDUARDA MASSA SARTORI[10]
LUCAS LUIZ FITIPALDI FERREIRA[11]
LEONARDO CARNINO MARCOLINA[12]
GELMA MARIA JERÔNYMO VIEIRA NEVES[13]

1. Discente – Medicina na Universidade Federal de Jataí (UFJ)
2. Discente – Medicina na Unima
3. Discente – Medicina na Universidade do Grande Rio José de Sousa Herdy – Unigranrio
4. Discente – Medicina na Universidad de la Integración de las Americas- Unida
5. Discente – Enfermagem na Universidade Cidade São Paulo
6. Discente – Medicina na Universidade Iguaçu, Campus V - Itaperuna (UNIG)
7. Discente – Enfermagem na Faculdade AGES Jacobina
8. Discente – Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
9. Discente – Enfermagem na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
10. Discente – Medicina na Faculdade de Medicina de Sorocaba (PUC-SP)
11. Discente – Medicina na Universidade Cesumar - UniCesumar
12. Discente – Medicina na Universidade Luterana do Brasil – ULBRA
13. Discente – Medicina no Centro Universitário São Lucas - Afya Educacional

Palavras-chave: *Farmacodermia; Sindrome DRESS*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.4

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

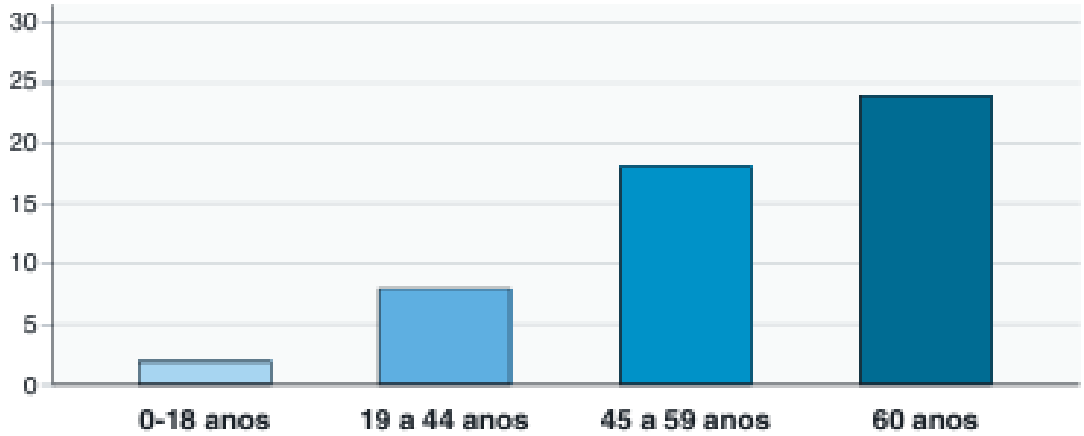
A síndrome de DRESS é uma reação adversa grave a um fármaco, apresentando um quadro clínico amplo, desde alterações laboratoriais assintomáticas até manifestações cutâneas e comprometimento de vários órgãos (FILHO, 2021).

As reações adversas aos fármacos são bastante presentes na prática clínica, estando presente em 6,7% dos pacientes internados. A reação mais frequente é a manifestação cutânea, apresentando por volta de 30% dos casos. No entanto, a forma grave dessas reações tem incidência de 1 a cada 1000 internados, sendo as formas graves a síndrome de DRESS, necrolise epidermica tóxica e síndrome de Steven-Johnson (FILHO, 2021).

As manifestações clínicas são variáveis e inespecíficas, podendo apresentar febre, erupção cutânea, prurido, leucocitose, eosinofilia, além de alterações do fígado e rim (FILHO, 2021).

Um estudo com 52 pacientes, notou-se uma maior prevalencia nos pacientes com mais de 45 anos e idosos, como evidenciado a seguir **(Gráfico 5.1)**:

Gráfico 5.1 Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária



Fonte: Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): desafio no diagnóstico e tratamento, 2023

A uma maior predominio de acometimento no sexo feminino, uma das explicações que se postulam é maior número de mulheres que buscam serviços de saude e utilizam mais medicamentos quando se comparado aos homens. Já referente às comorbidades, notou-se uma maior prevalência dessa síndrome em pessoas com doenças convulsivas (20%), diabetes mellitus (12%) e doença cardiovascular (8,5%). Outro estudo pontuou uma maior associação com doenças cardiovasculares. O maior número de drogas e comorbidades aumentam a chance de ocorrer a doença (COSTA, 2023).

O objetivo do trabalho é analisar as possíveis manifestações clínicas da síndrome de DRESS.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa dos últimos 5 anos utilizando a base de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores utilizados foram "farmacodermia" "sindrome DRESS". Relacionados a essa busca foram encontrados 3 artigos, onde a seguir foram submetidos aos critérios de seleção. Além disso, foram utilizados

documentos do Manual de Dermatologia e do Tratado de Dermatologia.

Os critérios de inclusão foram: artigos independentes do idioma do período de 2019 a 2024 e que se relacionavam às temáticas propostas para pesquisa, tal como estudos do tipo revisão, de caso e meta-análise que foram disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos que não se relacionavam à proposta e que não se adequaram aos critérios de inclusão.

Após a seleção restaram os 5 artigos, sendo eles submetidos a uma análise rigorosa para coleta de dados. Os resultados foram mostrados de forma descritiva, divididos nas temáticas: fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A síndrome de hipersensibilidade é utilizada para se referir a uma reação específica idiossincrática. Relacionando-se a clínica, a síndrome abrange erupções exantemáticas graves, linfadenopatia, hepatite, febre, além de anormalidades hematológicas com eosinofilia e linfócitos atípicos, somado a possibilidade de acometer outros órgãos. É importante para a síndrome, uma vez que um tratamento específico é necessário e a mortalidade pode chegar a de 10 a 20% dos casos (JUNIOR, 2014).

No que tange a fisiopatologia ela não é totalmente conhecida, postula-se mecanismos como defeitos na desintoxicação que levam ao surgimento dos metabólitos reativos e logo, levando a uma imunossupressão reativa que pode cursar com uma reativação viral, como no caso do herpes-vírus humano 6 (HHV-6), onde se nota uma associação da síndrome de DRESS com esse vírus. São descritos também antígenos de histocompatibilidade (HLA) que acarretam maior suscetibilidade a reações dermatológicas quando exposto à droga (NETO, 2015).

Os medicamentos mais relacionados com essa síndrome são os anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e lamotrigina), sulfonamidas (sulfametoxazol-trimetoprima, dapsona), alopurinol, nevirapina, abacavir e minociclina (NETO, 2015).

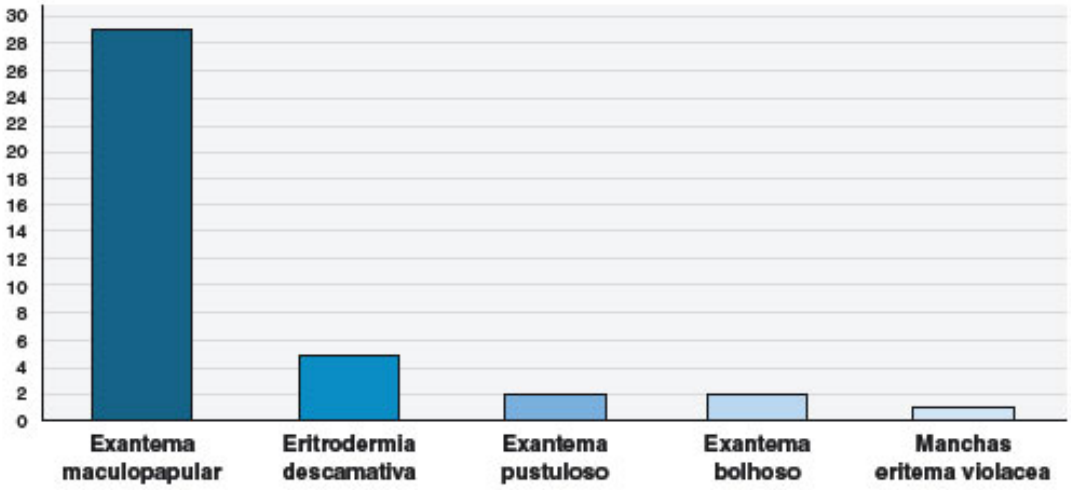
Os anticonvulsivantes são os mais relacionados a manifestação da síndrome, seguida pelo uso de antibióticos, como a sulfonamidas e betalactamico (COSTA, 2023).

Manifestações Clínicas

O exantema morbiliforme em região torácica superior, face, membros inferiores e superiores é a manifestação dermatológica mais frequente. O órgão visceral mais comum acometido é o fígado. No aspecto histológico evidencia-se, geralmente, infiltrado linfocitário perivascular na derme papilar, com presença linfócitos atípicos e eosinófilos (PREISZ *et al*., 2020).

As manifestações cutâneas em um estudo com 39 pacientes, evidenciou-se a prevalência de exantema maculopapular, como evidenciado a seguir **(Gráfico 4.2)**:

Gráfico 4.2 Distribuição dos tipos de lesões cutâneas dos pacientes



Fonte: Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): desafio no diagnóstico e tratamento, 2023

Essa síndrome apresenta um longo período de latência, apresentando manifestações após 2 a 8 semanas da administração do fármaco, com média de 22 dias. As erupções cutâneas estão presentes em 100% dos casos, febre (>90% casos), além de sintomas sistêmicos, em virtude do acometimento de múltiplos órgãos. Somado a isso, é comum anormalidades hematológicas, abrangendo leucocitose, linfócitos atípicos e eosinofilia (contagem absoluta ≥ 700/mm3). O fígado é acometimento em 72% dos casos, os rins em 37% e pulmões em 32%. Em menor proporção se pode acometer coração, pâncreas, músculos e sistema nervoso central. Normalmente esses tecidos são acometidos com inflamação, tal como hepatite e nefrite. Mais da metade dos casos tem o acometimento de mais de um órgão. O acometimento renal é mais frequente no uso de alopurinol (FILHO, 2021).

No exame físico se pode identificar edema facial associado a pápulas eritemato infiltradas, linfadenomegalia, além de exantema maculopapular com coloração vermelho-viva de progressão céfalo caudal com possibilidade de evolução para eritrodermia (NETO, 2015).

Diagnóstico

O atraso no diagnóstico é comum devido a inespecificidade e multiplicidade manifestações da doença, além da confusão desses quadros de febre e leucocitose com infecção, em vez da associação com a síndrome. Nesse sentido, é importante a exclusão de diagnósticos diferenciais como infecções, lúpus eritematoso sistêmico e outras patologias para estabelecer o diagnóstico (FILHO, 2021).

A biópsia cutânea pode ajudar no diagnóstico diferencial, achados como dermatite de interface, infiltrado inflamatório perivascular com eosinófilos e linfócitos e a vacuolização de queratinócitos na camada basal é compatível com farmacodermia. Convém frisar, que não são patognomônicos, pois podem estar presentes em outras reações cutâneas (FILHO, 2021).

A escores que auxiliam no diagnóstico da doença, como o Registry of severe cutaneous adverse reactions (RegiSCAR) definindo através dos sinais e sintomas e exames complementares **(Tabela 4.1)**:

Tabela 4.1 Critério para os possíveis casos de DRESS segundo o RegiSCAR

1. Hospitalização
2. Suspeita de Reações Relacionadas a Fármaco
3. Exantema Agudo
4. Febre > 38 C
5. Hipertrofia de Linfonodos em pelo menos 2 sítios
6. Envolvimento de pelo menos um órgão interno
7. Anormalidades no hemograma - Linfocitose abaixo ou acima dos limites laboratoriais - Eosinofilia acima dos limites laboratoriais - Plaquetas abaixo dos limites laboratoriais

Fonte: Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): desafio no diagnóstico e tratamento, 2023

Tratamento

O tratamento de primeira linha é a suspensão precoce da droga, somado a medidas de suporte. A administração de corticoide, normalmente em dose de 1 a 1,5 mg/kg/dia, com redução gradual da dose ao longo de 6 a 8 semanas, a fim de evitar recidiva. Para tratamento de segunda linha, alguns autores citam uso de imunoglobulina humana e plasmaferese, porém a falta de estudos para confirmar a efetividade (FILHO, 2021).

Convém frisar que mesmo após o início do tratamento adequado, as manifestações clínicas e laboratoriais podem estar presentes durante alguns meses até a normalização (FILHO, 2021).

CONCLUSÃO

Nessa perspectiva, evidencia-se uma variedade de manifestações clínicas na síndrome DRESS, incluindo desde a forma assintomática até o comprometimento de múltiplos órgãos, sendo importante a identificação dessa condição associada história pregressa de uso dos medicamentos, a fim de possibilitar a suspensão do medicamento e iniciar um tratamento adequado para o paciente, no intuito de diminuir a morbimortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COSTA, D. L. C. DA; MONTEIRO, D. M. A.; FARIA, T. C. *et al*. Reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS): desafio no diagnóstico e tratamento. 28 jun. 2023. DOI http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20230022. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/09/1509846/v7n2a05.pdf. Acesso em: 24 maio 2024.

FILHO, E. A. R. S; SOARES, H. L.; SILVA, A. A. A. *et al*. SÍNDROME DRESS RELACIONADA AO USO DE ALOPURINOL: RELATO DECASO. 2021. DOI: biblio-1358025. Disponível em: https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/394/224. Acesso em: 22 maio 2024.

JUNIOR, W. B.; CHIACCHIO, N. D.; CRIADO, P. R. Tratado de Dermatologia- 2 ed. V.1 - São Paulo: Editora Atheneu, 2014. p.567-638.

NETO, C. F.; CUCÉ, L. C.; REIS, Vitor Manoel Silva dos. Manual de Dermatologia. - 4. ed. - Barueri, SP: Manole, 2015. p.304-305.

PREISZ, NM; DÍAZ, MG; GUARDATI, MV. *et al*. Síndrome DRESS associado a fármacos antituberculosos. jun. 2020. DOI: biblio-1125818. Disponível em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2020000200011. Acesso em: 23 maio 2024.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 5

EXOSSOMOS: UM NOVO CENÁRIO PROMISSOR NA DERMATOLOGIA

GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
HANNAA EL HAYEK[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
THAIS GERMANO[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
MAURÍCIO MOTA AVELAR DE ALCHORNE[2]

1. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina na Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Células-tronco mesenquimais; Exossomos; Dermatologia*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.5

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Recentemente, a terapia fundamentada em células-tronco mesenquimais (MSCs) e seus exossomos tem ganhado crescente relevância no campo da medicina, especialmente na dermatologia.

As MSCs representam células progenitoras multipotentes dotadas de capacidade autoregenerativa e múltiplas aptidões diferenciais, além de apresentarem efeitos imunorreguladores (NAKAO, 2021). Já os exossomos derivados das MSCs são vesículas membranosas que encapsulam proteínas intraluminais e transmembrana, pressupondo-se que, em virtude dessa composição, interajam com outras células por meio de um mecanismo ligante-receptor via endocitose, facilitando a transferência intercelular de materiais como DNA, RNA, proteínas e lipídios, tendo como principal atribuição a comunicação intercelular (YU, 2016).

Ademais, além das MSCs, observou-se que os exossomos podem ser liberados por várias outras células, incluindo hepatócitos, células dendríticas, glóbulos vermelhos, mastócitos, células epiteliais e células tumorais (YU, 2016). Entretanto, o foco dos estudos na dermatologia são exossomos derivados de MSC's.

Embora os exossomos tenham sido descobertos em 1981 por meio de microscopia eletrônica de transmissão, sua importância inicialmente foi subestimada, pois acreditava-se que essas vesículas eram meros subprodutos da maturação dos glóbulos vermelhos, relegando-as a uma condição de "lixo" (LIANG *et al*., 2021).

A partir da revelação do vasto potencial regenerativo dos exossomos, têm sido conduzidas diversas pesquisas em várias áreas da medicina, abrangendo tratamentos de doenças hepáticas, cardiológicas, perda óssea, desenvolvimento de fármacos e tratamentos dermatológicos, este último sendo o enfoque desta revisão.

O objetivo foi fornecer uma visão ampla acerca do papel dos exossomos derivados de MSCs na dermatologia, destacando os avanços recentes, os desafios enfrentados e as perspectivas futuras para o desenvolvimento de terapias inovadoras e seguras.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados do SciELO, PubMed e a ferramenta de busca Google Acadêmico incluindo publicações dos anos 2000 até 2024, através dos descritores/palavras-chaves 'Exossomos', 'Células-tronco mesenquimais", 'Células estromais mesenquimais", 'Medicina', 'Dermatologia'; e foi utilizado o filtro de relevância para a seleção das publicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O que são Exossomos

Os exossomos, minúsculas vesículas extracelulares liberadas por uma pluralidade de células, são estruturas dotadas de uma membrana lipídica que abrigam proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, incluindo microRNAs e RNAs mensageiros (THÉRY *et al*., 2018). A sua composição específica, entretanto, é variada conforme a célula de origem e o estado fisiológico da mesma (KALLURI; LEBLEU, 2020).

Por serem considerados mediadores essenciais em várias condições fisiológicas e patológicas, como câncer, doenças neurodegenerativas e distúrbios imunológicos (ZHANG *et al*., 2018), os exossomos, desempenham um papel crucial em processos intercelulares essenciais, como a comunicação entre células, a modulação do sistema imunológico e o transporte de moléculas bioativas (VAN NIEL *et al*., 2018).

Exossomos Usados na Medicina Geral

Os exossomos estão emergindo como ferramenta promitente em diversas aplicações médicas, abrangendo diagnóstico, tratamento e monitoramento de doenças (VAN NIEL *et al*., 2018). Por conta de sua biocompatibilidade e capacidade de carga, os exossomos mostram um potencial terapêutico em diversas áreas da medicina.

Em relação à diagnósticos, os exossomos podem transportar biomarcadores específicos para doenças dermatológicas, como proteínas ou ácidos nucleicos, esses podem sinalizar alterações moleculares associadas a determinados quadros de saúde ou doenças, podendo diagnosticar condições como dermatite atópica, psoríase e melanomas (SHI; ZHENG; JIANG, 2021).

Quanto à tratamentos, por sua vez, essas estruturas derivadas de células-tronco mesenquimais, possuem propriedades funcionais semelhantes às células que as originaram, sugerindo que podem desempenhar um papel central no reparo e na regeneração dos tecidos, com capacidade de promover benefícios em várias condições dermatológicas, incluindo feridas crônicas, queimaduras e envelhecimento da pele (KIM *et al*., 2024), assumindo assim, singular relevância devido a sua atuação na comunicação celular e na modulação do sistema imunológico cutâneo (DING *et al*., 2020).

Por fim, no monitoramento de doenças, a análise dos exossomos tem fornecido insights valiosos sobre a eficácia do tratamento dermatológico, permitindo a avaliação da resposta terapêutica e a detecção precoce de recorrência em condições como câncer de pele (VAN NIEL *et al*., 2018).

Exossomos Usados na Dermatologia

1) Uso de exossomos na estética: perspectivas e aplicações

Por ser uma abordagem inovadora e não invasiva, novas possibilidades estão sendo estudadas e aplicadas na clínica acerca da atuação dos exossomos no campo da dermatologia estética.

Segundo Zhang (2021), esses exossomos têm sido explorados mais afinco em tratamentos de rejuvenescimento da pele, como na diminuição de rugas, clareamento de manchas pigmentadas e redução das linhas finas, garantindo luminosidade à pele e restaurando a vitalidade.

Outro aspecto relevante identificado, é a melhoria da textura da pele. Para os autores Gonçalves *et al*. (2020), a aplicação tópica de exossomos tem demonstrado resultados promissores ao aumentar a hidratação, a elasticidade e a firmeza cutânea. Assim posto, essa intervenção não só promove uma aparência mais saudável, mas também confere aos clientes a sensação de juventude e vitalidade (GONÇALVES *et al*., 2020).

Além disso, os exossomos estão sendo investigados como uma terapia potencial no melhoramento da aparência de cicatrizes e estrias. Ao estimular a regeneração tecidual e reduzir a inflamação na pele (KIM *et al*., 2019), essas pequenas vesículas podem ser capazes de oferecer minimização de marcas indesejadas, como também a restauração da uniformidade da pele.

2) Uso de exossomos no tratamento da queda capilar: potenciais terapêuticos e mecanismos

Um dos principais benefícios dos exossomos é a estimulação do crescimento e restauração da densidade capilar. Devido à sua capacidade multifacetada de promover esse crescimento, estimular a regeneração dos folículos pilosos e modular a resposta inflamatória do couro cabeludo (HU *et al*., 2019), o tratamento com exossomos se destaca no manejo da queda capilar.

Para Lv *et al*. (2020), os estudos têm demonstrado que esses exossomos advindos de MSCs, possuem a potência de estimular o crescimento capilar, aumentando a proliferação e a diferenciação de células-tronco. Em pesquisa, a aplicação tópica dessas vesículas se mostra correlacionada à regeneração dos folículos pilosos danificados, uma vez que essa abordagem promove a proliferação de queratinócitos e crescimento expressivo, demonstrando saúde capilar (SHIN *et al*., 2021).

Além de promover o crescimento e a regeneração capilar, os exossomos desempenham papel na modulação da inflamação no couro cabeludo, isto é, diminuem a inflamação crônica associada à alopecia e outras condições de queda capilar, oferecendo uma abordagem terapêutica abrangente no tratamento das causas subjacentes da perda de cabelo (HU *et al*., 2019).

3) MSC's e seus Exossomos no Tratamento de Alopécia

Outro distúrbio dermatológico que tem encontrado grandes resultados em tratamentos com exossomos é a alopécia. Visto que os únicos medicamentos aprovados e disponíveis no mercado atualmente para seu tratamento são Minoxidil e Finasterida, que possuem uso limitado devido sua eficácia mutável e seus efeitos colaterais, faz-se necessária a busca por um tratamento alternativo a essas opções.

Os exossomos das MSC's contêm fatores de crescimento, citocina e quimiocinas que atuam em diversas funções biológicas, incluindo o crescimento do folículo piloso (FP), foco principal dos tratamentos contra alopécia, visto que são eles os responsáveis pela produção e crescimento dos pele, e também a parte atingida nesta doença.

Na alopecia androgenética ocorre a miniaturização progressiva dos FP devido à maior absorção e metabolismo da dihidrotestosterona (DHT). Já na alopécia cicatricial, ocorre máformação, dano ou destruição dos FP. Enquanto isso, na alopécia difusa, há uma anormalidade do ciclo do FP que resulta em excesso de folículos na fase telógena (repouso). E na alopécia areata, causada por uma imunodeficiência mediada por célula T, ocorre inflamação dos tecidos que compõem o FP, não permitindo sua cicatrização, fenômeno importante visto que são estruturas que estão em constante processo de regeneração (SILVA, 2024).

Para avaliar o potencial do tratamento com exossomos em alopecias, foi realizado um estudo in vivo (SILVA, 2024), utilizando 48 camundongos, sendo 24 fêmeas e 24 machos. Os animais passaram por uma tricotomia com lâmina de barbear, na região dorsal, sem provocar lesões na superfície da pele. Foram monitorados por 21 dias e divididos em 4 grupos:

a) Grupo Controle (CTL): Controle negativo, realizado apenas a tricotomia da região dorsal;

b) Grupo Veículo (VEIC): Aplicação intradérmica de DMEM-F12;

c) Grupo Minoxidil (MXD): Controle positivo, foi realizado 3 vezes por semana a aplicação tópica de Minoxidil® na concentração de 2% (100µl/dia do fármaco), já reconhecido comercialmente como promotor do crescimento de pelos agindo diretamente sobre os folículos pilosos;

d) Grupo Secretoma (MC): Tratamento com aplicação intradérmica do exossomo de MSC's.

Como resultado, observou-se uma maior área de crescimento de pêlos nos animais tratados com secretoma de MSC's e com controle positivo minoxidil, quando comparadas ao grupo controle e veículo. Em relação ao peso dos pêlos, o grupo secretoma também teve um aumento em gramas de 1.5 a 2.5x, comparado

ao grupo veículo e controle. Também houve aumento do comprimento dos pêlos no grupo secretoma, de 1,14 a 1,4x, em comparação com os grupos veículo e controle.

Após 14 dias, os resultados mostraram que nos animais do grupo controle e veículo aproximadamente 20% da área tratada estavam em score 0 (sem pêlo), enquanto os animais do grupo Minoxidil® e secretoma, apresentavam apenas 2% e 3%, respectivamente. Apontou-se, desta forma, que o tratamento com secretoma de MSC's promoveu um crescimento significativo do pelo, tanto em quantidade, como em comprimento.

4) Exossomos no Tratamento de Feridas Cutâneas

Recentemente, foi revelado que essas células detêm um potencial verdadeiramente revolucionário no âmbito da engenharia de tecidos e da medicina regenerativa. Suas propriedades incluem a habilidade singular de instaurar células epiteliais cutâneas, como fibroblastos e queratinócitos. Ademais, demonstram a capacidade de modular tanto as respostas imunes adaptativas quanto as inatas, no contexto da reparação tecidual. Elas proporcionam um ambiente propício à restauração e regeneração do tecido, interferindo nas atividades das células T, inibindo a maturação das células dendríticas (DCs), reduzindo a ativação e a proliferação das células B, bem como por inibir a ativação das células NK e o efeito citolítico, que pode resultar em danos às células-alvo (BIAN *et al*., 2022).

A investigação a respeito das propriedades dos exossomos mostrou que eles têm capacidade de aumentar as taxas de proliferação da célula alvo, principalmente melhorando a expressão de fatores de crescimento celular, particularmente, do fator de crescimento epidérmico (EGF) e do fator de crescimento de hepatócitos recombinante (HGF) (BIAN *et al*., 2022).

O HGF foi fonte de um estudo para cicatrização de ferida cutâneas, onde foi feita uma incisão cutânea de espessura total em camundongos diabéticos, e após administração tópica de HFG, bem como do fator básico de crescimento de fibroblastos, promoveu-se a taxa de fechamento da ferida e reepitelização, através da expansão do tecido de granulação e estimulação da neovascularização (YOSHIDA, 2004).

Um estudo revelou que exossomos isolados de MSCs derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas poderiam promover o crescimento de queratinócitos humanos e fibroblastos dérmicos humanos ativando a quinase regulada por sinal extracelular -1 /2 via de sinalização (YOSHIDA, 2004). Isso sugere que o exossomo poderia estimular o crescimento das células da pele induzindo ERK1/2.

É sabido que as MSCs (células-tronco mesenquimais) podem exercer sua função tanto por uma via autócrina quanto parácrina, impulsionando a regeneração celular e a cicatrização de feridas. Esse efeito é alcançado quando essas células migram para locais lesados e se diferenciam em fibroblastos dérmicos (DF), células endoteliais e queratinócitos. Além disso, as MSCs têm a capacidade de secretar proteínas da matriz extracelular (ECM), fundamentais no apoio à estrutura e função da pele.

Os tratamentos com exossomos, como uma abordagem livre de células, podem transportar diversas proteínas, mRNA e miRNAs para modificar as funções das células receptoras e podem facilitar a cicatrização de feridas na pele. Estudos apontaram que além de melhorarem a proliferação celular, diminuíram a apoptose das células da pele após estresse térmico in vitro (ZHANG *et al*., 2015).

Devido a essas propriedades tão importantes e com diferenciado papel no auxílio da regeneração e reparação tecidual, a dermatologia

tem explorado o uso de exossomos em tratamentos para reparação e auxílio da cicatrização, como em casos de cicatriz atrófica e hipertrófica, cicatriz acneica, queilóide, úlceras, cicatriz cirúrgica e pós transplante capilar.

Regulamentação dos Tratamentos com Exossomos

No entanto, mesmo diante dos benefícios já exposto, um ponto importante a ser discutido, nos dias de hoje, quando falamos sobre tratamentos com exossomos, diz respeito à sua regulamentação.

Grande parte do entendimento acerca dos benefícios dos tratamentos com exossomos na dermatologia provém de estudos pré-clínicos conduzidos em células e modelos animais, tanto in vitro quanto in vivo. No entanto, é importante ressaltar que, apesar do considerável potencial observado, os resultados desses estudos podem variar quando aplicados a pacientes humanos (XIONG *et al*., 2021).

Até o momento presente, a terapia com exossomos permanece sem aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA), em parte devido à ausência de protocolos padronizados para o isolamento e análise dessas estruturas. Não obstante, já estão sendo empregadas formulações tópicas de exossomos em contextos como a cicatrização de feridas e tratamento da queda capilar, entre outros. Essa prática, contudo, amplia as complexidades na regulamentação dessas terapias, além de acarretar potenciais riscos à saúde dos pacientes, uma vez que os efeitos adversos associados à terapia com exossomos permanecem ainda parcialmente compreendidos (YOUSEFIAN *et al*., 2024).

Um dos desafios quanto à aplicação de exossomos é sua interação com o microambiente tumoral. Alguns estudos apontaram que exossomos liberados de células leucêmicas reprogramam as MSCs do paciente para promover e reforçar o desenvolvimento do nicho tumoral, demonstrando dificuldade de se aplicar essas terapias em casos de pacientes com câncer (LIMA *et al*., 2023). Foi confirmado também, através de estudos, que o estado fisiológico das MSC's influencia a eficácia terapêutica dos exossomos isolados (NIKFARJAM *et al*., 2020). Essas questões, entre outras, reforçam a necessidade de testes prévios e comparativos entre diferentes alternativas terapêuticas.

Diante do exposto, e prometendo ser uma terapêutica muito promissora, faz-se necessário a elucidação de alguns desafios para obter uma aplicação clínica bem-sucedida, sendo elas (LIMA *et al*., 2023):

a) protocolos de controle de qualidade e padronização de bioprocessos das terapias baseadas em exossomos;
b) heterogeneidade dos exossomos e fatores contidos nas MSC's;
c) produção em larga escala de exossomos, obtendo a quantidade mínima necessária para aplicação clínica;
d) determinação da dose e via de administração ideais, bem como procedimento padrão de administração.

CONCLUSÃO

Em estudo prospectivo trazido por Li *et al*. (2019) com pacientes acometidos por psoríase, relativo à redução da inflamação, os autores demonstram que após tratamento de 12 semanas com uso tópico de exossomos, ocorreu a atenuação da gravidade dos sintomas da doença em 70% dos participantes. Evidencia-se então, a eficácia na modulação de processos inflamatórios cutâneos.

Acerca da regeneração tecidual, segundo Zhang *et al*. (2020) foi demonstrado por meio de uma meta-análise de estudos clínicos que a regeneração tecidual foi favorável em cerca de

85% quando utilizados os exossomos derivados de MSCs, em contrapartida, no grupo controle esse percentual foi de 60%. Esse achado destaca a propriedade dos exossomos em promover a reparação e regeneração dos tecidos danificados, apresentando-se como uma estratégia auspiciosa para o tratamento de lesões e condições que requerem cicatrização eficaz.

Quanto ao rejuvenescimento cutâneo, após 6 meses de tratamento com exossomos, uma pesquisa de satisfação levantou dados de que 90% dos participantes referiram significativa redução das rugas e evidente melhora na textura da pele (ZHAO *et al*., 2020). Os achados, portanto, destacam o potencial dos exossomos em promover o rejuvenescimento da pele e melhorar sua aparência geral.

A respeito da cicatrização de feridas, foi demonstrado em um ensaio clínico randomizado, que enquanto o grupo controle obteve uma taxa de 50% de sucesso na cicatrização de feridas cutâneas tratadas com os exossomos, o outro grupo atingiu 80% de sucesso em 4 semanas do tratamento (WU *et al*., 2021). Sendo esses dados, índices da eficácia e eficiência no processo de cicatrização de lesões e feridas crônicas.

Desse modo, observa-se que há repercussão significativa do potencial terapêutico dos exossomos na medicina e na dermatologia. Sua habilidade na promoção da regeneração tecidual, redução da inflamação, cicatrização de feridas e rejuvenescimento da pele implica em perspectivas positivas no tratamento de uma variedade de condições dermatológicas e médicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIAN, DONGHUI *et al*. The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. Stem Cell Research & Therapy, v. 13, n. 1, p. 24, 2022.

DING, Y. *et al*. Therapeutic mechanism of bone marrow mesenchymal stem cells in skin based on exosomes. Journal of Dermatological Science, v. 98, n. 3, p. 142-149, 2020.

GONÇALVES, F. D. *et al*. Exosomes in skin repair and regeneration: An overview. Stem Cell Reviews and Reports, v. 16, n. 2, p. 254-273, 2020.

HU, S. *et al*. Exosome-eluting stents for vascular healing after ischaemic injury. Nature Biomedical Engineering, v. 3, n. 5, p. 368-377, 2019.

KALLURI, R.; LEBLEU, V. S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. Science, v. 367, n. 6478, p. eaau6977, 2020.

KIM, Y. J. *et al*. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulates rejuvenation of human skin. Biochemistry and Cell Biology, v. 97, n. 3, p. 287-294, 2019.

KIM, Hyo In *et al*. Recent advances in extracellular vesicles for therapeutic cargo delivery. Experimental & Molecular Medicine, p. 1-14, 2024.

LI, B. *et al*. Exosomes derived from human adipose mesenchymal stem cells attenuate hypertrophic scar fibrosis by miR-192-5p/IL-17RA/Smad axis. Stem Cell Research & Therapy, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2019.

LIANG, Y. *et al*. Engineering exosomes for targeted drug delivery. Theranostics, v. 11, n. 7, p. 3183–3195, 1 jan. 2021.

LIMA, E. de O.; MORAES, L. S. Z.; OLIVEIRA, R. G. de. Células-tronco mesenquimais e exossomos: origem, aplicação e desafios. Curitiba: Seven Editora, 2023.

LV, L. *et al*. Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury. Cell Death & Differentiation, v. 27, n. 1, p. 210-226, 2020.

SILVA, M. M. Efeito do secretoma de Células Tronco Mesenquimais da derme no crescimento do pelo de camundongos (Mus musculus) C57BL/6. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina; Florianópolis - SC, 2017.

NAKAO, Y. *et al*. Exosomes from TNF-α-treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss. Acta Biomaterialia, v. 122, p. 306-324, 2021.

NIKFARJAM, S. *et al*. Mesenchymal stem cell derived-exosomes: a modern approach in translational medicine. Journal of Translational Medicine, v. 18, n. 1, 2020.

SHI, Q.; ZHENG, Y.; JIANG, Y. Exosomes in Melanoma: A Review of Diagnostic and Therapeutic Potential. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 9, p. 691762, 2021.

SHIN, H. *et al*. Exosomes from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells promote hair growth via the angiogenesis and extracellular matrix remodeling pathways. Experimental Dermatology, v. 30, n. 1, p. 42-49, 2021.

Théry, C. *et al*. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. Journal of Extracellular Vesicles, v. 7, n. 1, p. 1535750, 2018.

TKACH, M.; THÉRY, C. Communication by extracellular vesicles: where we are and where we need to go. Cell, v. 164, n. 6, p. 1226-1232, 2016.

VAN NIEL, G. *et al*. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. Nature Reviews Molecular Cell Biology, v. 19, n. 4, p. 213-228, 2018.

WU, Q. *et al*. Exosomes from the tumour-adipocyte interplay stimulate beige/brown differentiation and reprogram metabolism in stromal adipocytes to promote tumour progression. The Journal of Pathology, v. 253, n. 2, p. 154-166, 2021.

XIONG, M. *et al*. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics. Pharmacological Research, v. 166, p. 105490, 2021.

YOSHIDA, S. *et al*. Recombinant Hepatocyte Growth Factor Accelerates Cutaneous Wound Healing in a Diabetic Mouse Model. Growth Factors, v. 22, n. 2, p. 111–119, 2004.

YOUSEFIAN, F. *et al*. A comprehensive review of the medical and cosmetic applications of exosomes in dermatology. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 23, n. 4, p. 1224–1228, 2024.

YU, X.; ODENTHAL, M.; FRIES, J. Exosomes as miRNA Carriers: Formation–Function–Future. International Journal of Molecular Sciences, v. 17, n. 12, p. 2028, 2016.

ZHANG, B. *et al*. HucMSC-Exosome Mediated-Wnt4 Signaling Is Required for Cutaneous Wound Healing. Stem Cells, v. 33, n. 7, p. 2158–2168, 2015.

ZHANG, B. *et al*. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/β-catenin pathway. Stem Cells Translational Medicine, v. 10, n. 3, p. 512-525, 2021.

ZHANG, H. *et al*. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. Nature cell biology, v. 20, n. 3, p. 332-343, 2018.

ZHANG, M. *et al*. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate mitochondrial damage and inflammation by stabilizing mitochondrial DNA. ACS Nano, v. 14, n. 6, p. 6519-6538, 2020.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 6

A IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA CUTÂNEA NA SAÚDE DA PELE E NAS DOENÇAS AUTOIMUNES

ANA CLAUDIA BEDENKO MOLINA[1]
GABRIELA TERENZI RIZZI[1]
JOSÉ ANTÔNIO MENDONÇA DAGUANO[1]
MARIA LUIZA RUIZ CARRASCOSA[1]
PAOLA MARIANE RIBEIRO[1]
MANUELA PERRI MARIN[1]
JOÃO PEDRO FABRINI DA SILVA[1]
DENISE CAMILIOS COSSIOLO[2]

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina.
2. Médica - Dermatologista pela FAMEMA/SBD

Palavras-chave: *Microbiota cutânea; Doença auto-imune*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.6

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os componentes do sistema imunológico inato humano incluem os do próprio hospedeiro e os de seus micróbios residentes, isto é, o microbioma (JR, 2023). Dentre os componentes que constituem essa imunidade intrínseca ao hospedeiro, podem-se citar: barreiras físicas (como as junções estreitas entre as células da pele, superfícies epiteliais, membrana mucosa, células endoteliais), enzimas antimicrobianas em células epiteliais e fagocíticas (como a lisozima), proteínas séricas relacionadas a inflamação (complemento celular, proteína C reativa, lectinas), peptídeos antimicrobianos nas superfícies das células e dentro dos grânulos dos fagócitos (AMPs e defensinas), receptores celulares que detectam microrganismos e sinalizam uma resposta defensiva (*Toll-like receptors*). Além desses, temos ainda células que liberam citocinas e mediadores de resposta inflamatória (como macrófagos, mastócitos, células NK, células linfoides inatas), citocinas, proteínas de comunicação e sinalização celular que medeiam e regulam a imunidade, inflamação e a hematopoiese, como quimiocinas, IFNs, interleucinas, linfocinas e fator de necrose tumoral (TNF), fagócitos (como neutrófilos, monócitos e macrófagos), inflamassoma e, enfim, o microbioma do hospedeiro (JR, 2023).

O microbioma é o conjunto de bactérias, fungos e vírus que vivem dentro e sobre o corpo, sendo considerados um componente importante do sistema imunológico inato, haja vista que impacta profundamente os mecanismos de defesa do hospedeiro. Essa composição microbiana exerce a função de modular o equilíbrio entre a inflamação e a homeostase imunológica (JR, 2023), ao possuir eficácia contínua em proteger diretamente contra o crescimento excessivo de patógenos. Exemplo disso são os estafilococos coagulase negativos não patogênicos, que produzem um peptídeo antimicrobiano que pode inibir o crescimento de *Staphylococcus* aureus patogênico em feridas e, de forma análoga, essas cepas protetoras de estafilococos coagulase negativos não patogênicas são deficientes na dermatite atópica (JR, 2023).

Podemos relacionar o microbioma com os distúrbios já conhecidos, como a dermatite atópica (HOWE, 2023) e doenças autoimunes, como ocorre na patologia de Graves e em doenças reumáticas.

Portanto, nota-se o volume de hipóteses que precisam ser elucidadas na literatura, ainda muito fragmentadas com, aparentemente, pouca relação. Porém, dada a importância do tema, muitas vezes negligenciada e/ou esquecida, evidencia-se a importância de correlacionar a microbiota cutânea da pele com a imunologia e, em última instância, com as doenças autoimunes.

MÉTODO

A fim de realizar um levantamento bibliográfico adequado, foram consultados, nos meses de março a maio de 2024, referências sobre a temática da "Importância da Microbiota Cutânea na Saúde da Pele e nas Doenças Autoimunes", indagando sobre o papel da microbiota cutânea nessas condições, nas bases de dados: PubMed; SciElo, Google acadêmico e *Up to Date*. Foram utilizados os seguintes descritores do MeSH: *Autoimmune Diseases*; *Microbiota; Skin Diseases, Cutaneous Microbiome, Skin Disorders, Microbiota, Skin Microbiota e Skin Health,* correlacionando-os ou não durante a pesquisa. Foram encontradas 3710 publicações resultantes nas pesquisas quantitativas, qualitativas e estudos teóricos.

Como critérios de inclusão, serão considerados válidos aqueles que abordam a relação

entre microbiota cutânea, saúde da pele e doenças autoimunes, publicados em periódicos científicos, revisões sistemáticas e metanálises. Assim, serão excluídos estudos que não estejam relacionados ao tema e estudos com metodologias inadequadas. Foram excluídos um total de 3701 artigos, totalizando em uma amostra final de 9 artigos, os quais foram submetidos a leitura minuciosa e coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pele humana é um órgão complexo que atua como uma barreira essencial, interagindo com uma variedade de comunidades microbianas em colaboração. Essas correlações são influenciadas pelos sistemas imunológicos inatos e adaptativos, desempenhando um papel crucial na manutenção da saúde cutânea. A microbiota da pele, resultado de interações complexas, é essencial para seu bem-estar cutâneo. No entanto, diversos fatores internos e externos podem perturbar esse equilíbrio, levando a condições inflamatórias como infecções, alergias ou doenças autoimunes (DRÉNO *et al*., 2016).

O microbioma da pele humana, determinado por uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e locais, exibe uma notável diversidade entre indivíduos de diferentes raças, idades, sexos e estados de saúde. Este ecossistema dinâmico é composto por uma variedade de microrganismos que interagem não apenas com as células epiteliais e imunes do hospedeiro, mas também entre si, em nichos semelhantes. Essa interação mútua fortalece a proteção contra patógenos e contribui para a regulação do sistema imunológico, promovendo a saúde e o equilíbrio da pele humana (YANG *et al*., 2022). A maioria da microbiota simbiótica da pele coexiste harmoniosamente com o hospedeiro e só se torna patogênica em ambientes específicos. A transição da simbiose para a patogenicidade é um processo complexo para os microorganismos, que devem lidar com as respostas imunes inatas da pele, incluindo peptídeos antimicrobianos, proteases e espécies reativas de oxigênio, mesmo em casos de danos. Ademais, os patógenos em potencial necessitam induzir a expressão gênica para viabilizar a adesão, invasão e evasão do sistema imunológico (CHEN *et al*., 2020).

A complexa diversidade e dinâmica da microbiota cutânea e intestinal são evidenciadas em condições de saúde e doença. Observa-se uma ampla riqueza taxonômica na microbiota cutânea, com variações entre hospedeiros e regiões, influenciadas por fatores como idade, mudanças hormonais e ambiente. A relação entre a disbiose da microbiota cutânea e intestinal e várias doenças autoimunes e inflamatórias da pele é analisada, destacando os mecanismos pelos quais a disbiose pode desencadear respostas imunes, potencialmente contribuindo para a patogênese das doenças cutâneas. Adicionalmente, são exploradas estratégias terapêuticas emergentes, como probióticos, prebióticos, transplantes fecais e terapias antimicrobianas, ressaltando seu potencial na gestão e prevenção de doenças cutâneas autoimunes e inflamatórias. Essa abordagem holística ressalta a importância fundamental da microbiota na saúde e doença da pele, fornecendo visões promissoras para intervenções terapêuticas direcionadas à disbiose, visando melhorar os desfechos clínicos dos pacientes (BAGLAMA; TRČKO, 2022).

Algumas condições cutâneas estão intrinsecamente ligadas a patógenos, como a acne vulgar, a psoríase, a dermatite atópica e as feridas crônicas. No entanto, as conexões causais entre essas enfermidades e as espécies-chave da microbiota humana são ainda pouco compreendidas. Com o avanço das tecnologias de sequenciamento, particularmente as técnicas de próxima geração e os métodos de sequenciamento de

longo alcance, identifica-se certos patógenos presentes na microbiota humana. Em muitos casos, a informação ao nível de espécie não é suficiente para determinar as cepas patogênicas; é necessário o conhecimento ao nível de cepa. Por exemplo, algumas cepas de *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium* acnes (atualmente denominado *Cutibacterium* acnes) são associadas à acne e outras doenças cutâneas, enquanto outras cepas da mesma espécie têm um papel protetor na saúde da pele, inibindo o crescimento e a invasão de patógenos. Com base nos microrganismos identificados e na sua patogênese microbiológica, percepções sobre os mecanismos moleculares e imunológicos da interação entre microbiota e hospedeiro são cruciais (YANG *et al*., 2022).

Uma redução na diversidade da microbiota cutânea foi observada em pacientes com vitiligo, onde Actinobacteria dominam a pele saudável, enquanto Firmicutes e Proteobacteria prevalecem nas áreas afetadas. No lúpus eritematoso sistêmico (LES), estudos sugerem uma ligação entre a composição microbiana do intestino/oral e a doença. A relação Firmicutes/Bacteroidetes é menor em pacientes com LES, enquanto aumentos em Actinobacteria foram observados em algumas populações. A microbiota intestinal alterada em pacientes com LES está associada à síndrome do "intestino permeável" e está relacionada à evolução clínica da doença. Probióticos, como Lactobacillus spp., têm mostrado promessa no tratamento de doenças autoimunes, incluindo dermatite atópica e psoríase, mas os resultados podem variar dependendo de vários fatores, como idade do paciente, tipo de parto e história de medicamentos. Essas descobertas oferecem esperança para o desenvolvimento de terapias direcionadas visando restaurar o equilíbrio da microbiota e melhorar os resultados clínicos para pacientes com doenças autoimunes (CATINEAN *et al*, 2019).

Como citado anteriormente, apesar de pouco elucidados os mecanismos envolvidos na relação entre doenças autoimunes e microbiota cutânea, algumas hipóteses existentes explicam a maneira como o desenvolvimento das patologias ocorre. É conhecido que quando há perda das junções benéficas dos microrganismos comensais, ou aumento das funções prejudiciais dos microrganismos patogênicos, ocorre a ativação do sistema imunológico do hospedeiro, ocasionando ou agravando doenças. Entretanto, ainda é desconhecido se as alterações na microbiota são o evento primário no desenvolvimento de certas condições clínicas na pele e doenças autoimunes ou se a disbiose ocorre como consequência secundária das próprias dermatoses (BAGLAMA; TRČKO, 2022).

Algumas pesquisas indicaram que a presença de disbiose em certos locais de predileção clinicamente não afetados de hidradenite supurativa sugere papel primário das alterações da microbiota no início da inflamação e formação de lesões. Outros trabalhos recentes também citam que os microrganismos comensais de pele em doenças autoimunes, como LES, podem servir como indutores de resposta inflamatória por atuarem como antígenos de reatividade cruzada em indivíduos suscetíveis (BAGLAMA; TRČKO, 2022; RUFF; GREILING; KRIEGEL, 2020).

De forma geral, o processo que se relaciona com o desenvolvimento da patologia autoimune inicia-se através do contato dos microrganismos com o epitélio, que possui receptores de reconhecimento de padrões em macrófagos (RRP), responsáveis por detectar peptidoglicanos bacterianos, proteínas virais e fúngicas. Após o contato, a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, forte indutor da libera-

ção de peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos, acontece. Em simultâneo, e em concordância com o exemplificado previamente, o crescimento de um patógeno sobre o outro ocorre através da liberação de bacteriocinas, peptídeos autoinduzidos e moléculas inibidoras de sinalização, permitindo que a disbiose se instale, criando um ciclo vicioso de inflamação, uma vez que microrganismos comensais conseguem estimular neutrófilos e citocinas inflamatórias. Ademais, é importante mencionar o papel da microbiota intestinal, também associada a microbiota cutânea, porque a disbiose permite aumento da permeabilidade intestinal, translocação bacteriana e estado inflamatório crônico no hospedeiro, quadro importante para extensão e permanência das patologias autoimunes. Finalmente, os metabólitos microbianos e outros componentes inflamatórios possibilitam alterações epigenéticas, muito envolvidas na gênese das doenças autoimunes (BAGLAMA; TRČKO, 2022; CATINEAN *et al*., 2019).

Dessa forma, a influência da microbiota cutânea em doenças imunomediadas, incluindo as patologias autoimunes, é inegavelmente relevante por todas as informações mencionadas, mas ainda é essencial lembrar que, além das doenças cutâneas associadas diretamente a quebra da barreira imunológica inata, que é a pele, as alterações prolongam-se para superfícies de órgãos que naturalmente não possuem barreira, como rins, juntas, pulmões, olhos e cérebro, explicando as variadas manifestações nas dermatoses autoimunes e patologias autoimunes sistêmicas (RUFF; GREILING; KRIEGEL, 2020).

CONCLUSÃO

A microbiota da pele é um sistema complexo que envolve diversos fatores e influencia diretamente na saúde e na manifestação de diversas doenças. A interação entre hospedeiro e microbiota fornece regulação do sistema imunológico além de providenciar proteção. Com isso, a disbiose contribui diretamente às respostas imunes. Recentemente, estudos envolvendo uso de probióticos para melhora de desfechos clínicos relacionados à disbiose da pele ressaltam a importância da microbiota ligada à melhora do prognóstico. Contudo, o mecanismo de ação desse tratamento ainda permanece incerto. Assim, se faz necessário mais estudos envolvendo a relação microbiota e doenças autoimunes a fim de desenvolver novos meios de tratamento direcionados para os pacientes afetados por essas doenças, melhorando assim seu prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAGLAMA, Š. Š.; TRČKO, K. Skin and gut microbiota dysbiosis in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, v. 31, n. 3, p. 105–109, 2022.

CATINEAN, A. *et al*. Microbiota and immune-mediated skin diseases—an overview. *Microorganisms*, v. 7, n. 9, p. 1–17, 2019.

CHEN, Pan *et al*. Potential role of the skin microbiota in inflammatory skin diseases. *Journal Of Cosmetic Dermatology*, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 400-409, 20 jun. 2020. Wiley. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13538. Acesso em: 8 abr. 2024.

DAVIES, Terry F. Pathogenesis of Graves' disease. [S. l.], 15 nov. 2023. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-graves-disease?search=DOEN%C3%87A+AUTOIMUNE+MICROBIOTA&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 8 abr. 2024.

DRÉNO, B. *et al*. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology*, [S.L.], v. 30, n. 12, p. 2038-2047, 13 out. 2016. Wiley. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13965. Acesso em: 8 abr. 2024.

HOWE, William. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. [S. l.], 31 out. 2023. Disponível em: https://sso.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 7

DIAGNÓSTICO E MANEJO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES DA PELE: FOCO EM DERMATOMIOSITE E LÚPUS ERITEMATOSO CUTÂNEO

BEATRIZ LIMA DE BRITO[1]
LAURA ALLIEVI FIGUEIRA[1]
MANOELLA MARCHEZINI CAMARGO PENTEADO[1]
MARIA CLARA DALLA COSTA DOS REIS[1]
VICTORIA FERNANDA LIMA MENDES[1]
MANUELA PERRI MARIN[1]
JOÃO PEDRO FABRINI DA SILVA[1]
PRISCILA DANIANE PAVEZZI[2]

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina
2. Docente – Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina

Palavras-chave: *Dermatomiosite; Lúpus eritematoso cutâneo; Doenças autoimunes*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.7

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Assim como Dermatomiosite quanto o Lúpus Eritematoso Cutâneo são doenças imunomediadas. Nesse sentido, a Dermatomiosite representa uma das Miopatias Inflamatórias Idiopáticas, que é caracterizada pelas manifestações cutâneas, além das sistêmicas, como perda da força proximal e pneumopatia intersticial (SASAKI; KOHSAKA, 2018). No que diz respeito ao Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC), é uma doença que engloba as manifestações cutâneas do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), classificados em agudo, subagudo e crônico (GOMES, P. M. S., 2015).

Desse modo, a Dermatomiosite tem seus critérios diagnósticos definidos por Bohan e Peter, assim, os pacientes são classificados em cinco grupos distintos: a dermatomiosite juvenil, a dermatomiosite primária idiopática, as dermatomiosites amiopáticas, a dermatomiosite associada a neoplasias e a dermatomiosite associada a outras doenças do tecido conectivo (ORTIGOSA, L. C. M.; REIS, V. M. S.; 2008). As principais manifestações clínicas dessa doença incluem eritema do decote, pápulas de *Gottron*, eritema facial em heliotropo, telangiectasias periungueais, poiquilodermia e calcinose (AMORIM, I. C. F.; VIEIRA, R. J. C., 2012). Assim, após o diagnóstico, que é realizado com critérios clínicos, o tratamento possui como principal objetivo a melhora da força muscular e danos extramusculares, sendo a melhora das manifestações cutâneas uma meta complementar (COSTA, S. A., 2020).

O Lúpus Eritematoso Cutâneo possui o seu diagnóstico preconizado nos dados da anamnese e exame físico, associados aos achados histopatológicos e, possivelmente, da imunohistologia das lesões cutâneas, com objetivo de definir o subtipo clínico (GOMES, P. M. S., 2015). Nesse sentido, o tratamento dessa condição envolve tanto medidas não farmacológicas, como fotoproteção e cessar o uso de tabagismo, quanto medidas farmacológicas, que devem ser avaliadas individualmente de acordo com a adesão e necessidade do paciente (VALE, E. C. S.; GARCIA, L. C., 2023).

MÉTODO

Para realizar um levantamento bibliográfico adequado, foram consultados, durante os meses de março a maio de 2024, referências sobre a temática do diagnóstico e manejo das doenças autoimunes da pele com foco na dermatomiosite e lúpus eritematoso cutâneo, nas bases de dados: PubMed; SciElo e *Nature Review*. Foram utilizados os seguintes descritores: Dermatomiosite, diagnóstica dermatomiosite, manejo dermatomiosite, lúpus eritematoso cutâneo, diagnóstico lúpus eritematoso cutâneo e manejo lúpus eritematoso cutâneo. Desta busca foram encontrados 3.710 artigos, resultantes de pesquisas primárias quantitativas, qualitativas e estudos teóricos.

Como critério de inclusão, definiu-se o período de publicação de 19 anos de artigos publicados em inglês e português, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise e ensaios clínicos, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram excluídos 3.688 artigos, totalizando uma amostra final de 22 artigos, os quais foram submetidos a leitura minuciosa e coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Dermatomiosite - As Miopatias Inflamatórias Idiopáticas (MII) representam um

grupo de doenças imunomediadas que acometem o músculo esquelético, manifestando-se por fraqueza muscular progressiva. Elas podem, também, comprometer diversos órgãos, como pulmões, pele, articulações e coração. Quando a doença afeta a pele, apresentando erupções cutâneas, é diagnosticada como dermatomiosite (DM) (CONCHA *et al*., 2019; SASAKI; KOHSAKA, 2018).

Os pacientes acometidos pela DM podem apresentar apenas comprometimento cutâneo, o que caracteriza a dermatomiosite clinicamente amiopática (DMCA), subgrupo que corresponde de 5 a 20% dos casos de dermatomiosite. Também podem desenvolver manifestações musculares, sistêmicas e até malignidade, caracterizando a dermatomiosite "clássica". (PATIL *et al*., 2023); BAILEY; FIORENTINO, 2014).

A DM é a MII mais comum, estando presente em ambos os sexos com uma prevalência pelo sexo feminino de 2:1. (DEWANE; WALDMAN; LU, 2020). A doença afeta tanto adultos quanto crianças, existindo diferenças entre a DM juvenil e a adulta. Em crianças, há mais presença de vasculopatia, depósito de cálcio na pele e ulceração. Já em adultos, é mais frequente o desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, malignidade e doença amiopática (PATIL *et al*., 2023; CALLEN, 2023).

Embora a fisiopatologia da DM não seja bem compreendida, sabe-se que apresenta mecanismos genéticos, ambientais e imunológicos envolvidos. Os componentes genéticos e epigenéticos resultam em mutações que predispõem o indivíduo ao desenvolvimento da doença. Além disso, fatores como tabagismo, radiação ultravioleta, medicamentos e infecções virais, são capazes de causar uma ativação imunológica nos indivíduos geneticamente predispostos. Por fim, os mecanismos imunológicos referentes a essa patologia são relacionados à má ativação do sistema complemento e à expressão inadequada de fatores reguladores miogênicos e dos interferons (IFNs), o que resulta na ativação de células T e B, as quais produzem autoanticorpos (DEWANE; WALDMAN; LU, 2020).

As manifestações cutâneas da DM normalmente são pruriginosas ou ardentes e fotossensíveis, afetando a qualidade de vida do paciente. Essas lesões podem ou não cursar paralelamente com a miosite, presente antes, durante ou depois da inflamação muscular. (DEWANE; WALDMAN; LU, 2020).

Entre as manifestações cutâneas, podemos citar as pápulas de Gottron **(Figura 7.1)**, o sinal de Gottron **(Figura 7.2)** e a erupção cutânea de heliotrópio **(Figura 7.3)**, que são alterações patognomônicas da doença. Além disso, encontra-se sinais característicos, como alterações ungueais, sinal de Xale, sinal V, sinal de Coldre e placas no couro cabeludo (DEWANE; WALDMAN; LU, 2020). Há, também, as características "compatíveis", que são menos específicas, mas ocasionalmente são identificadas, como poiquilodermia, erosões cutâneas superficiais e calcinose (BAILEY; FIORENTINO, 2014).

Figura 7.1 Pápulas de Gottron, caracterizadas por pápulas eritematosas na região extensora das articulações metacarpo-falangeanas (ORTIGOSA; REIS, 2008)

Figura 7.2 Sinal de Gottron, definido como máculas eritematosas em áreas articulares (ORTIGOSA; REIS, 2008)

Figura 7.3 Erupção cutânea de heliotrópio, identificada por edema e eritema periorbitário (DEWANE; WALDMAN; LU, 2020)

Além disso, a DM também pode cursar com manifestações musculares e sistêmicas. A miopatia está presente em 80% dos pacientes que desenvolvem a doença e é caracterizada, principalmente, pela perda progressiva de força muscular proximal sem dor. Em relação ao envolvimento sistêmico, afeta sistema respiratório, cardíaco, gastrointestinal, endócrino e vascular, podendo apresentar diversas manifestações clínicas resultantes desses acometimentos. (DEWANE; WALDMAN; LU, 2020; PATIL *et al*., 2023).

Para o diagnóstico de DM, desde 1975 utiliza-se os critérios de Bohan e Peter. Atualmente, há outros esquemas, entretanto o método antigo segue sendo aplicado. Nesse sentido, há 5 critérios que são analisados para o reconhecimento da doença, sendo eles a fraqueza muscular proximal simétrica, a elevação das enzimas musculares esqueléticas séricas, a tríade eletromiográfica, as anormalidades na biópsia muscular e as erupções cutâneas típicas (CONCHA *et al*., 2019).

Utilizando esses critérios, diagnostica-se DM definitiva quando há erupções cutâneas típicas e 3 achados musculares; DM provável quando há as erupções cutâneas mais dois critérios musculares, e possível DM quando há erupção cutânea somadas um critério muscular **(Tabela 7.1)** (CONCHA *et al*., 2019).

Tabela 7.1 Erupção cutânea de heliotrópio, identificada por edema e eritema

DM definitiva	Erupções cutâneas e três achados musculares
DM provável	Erupções cutâneas e dois achados musculares
Possível DM	Erupções cutâneas e um achado muscular

Entre os novos critérios de classificação, utiliza-se achados clínicos, laboratoriais e histológicos, totalizando 16 variáveis a serem analisadas. Dentro da clínica, avalia-se a fraqueza muscular e os achados patognomônicos da doença. Nesse sentido, as lesões cutâneas características são necessárias para o diagnóstico da DM, já a fraqueza muscular pode ou não estar presente, caracterizando DM clássica ou DMCA respectivamente (SASAKI; KOHSAKA, 2018).

Nos achados laboratoriais, a elevação de níveis séricos de enzimas musculares, como creatina quinase, lactato desidrogenase, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase são muito importantes. Anticorpos específicos como anti-Jo-1, anti-aminoacil tRNA sintetase, anti-MDA5, anti-TIF1, anti-Mi-2 e anti-SAE são comumente detectados e estão associados a diferentes manifestações clínicas, sendo impor-

tantes para apoiar o diagnóstico e definir o subtipo fenotípico da doença (SASAKI; KOHSAKA, 2018).

Além disso, há a biópsia muscular, que não é necessária para o diagnóstico atual caso o paciente tenha lesões cutâneas características da doença. Se não houver erupções cutâneas típicas, os achados histológicos são obrigatórios. Entre os achados possíveis estão necrose de miofibrilas, atrofia perifascicular, degeneração, regeneração e infiltração endomisial, perimisial e perivascular de células mononucleares (SASAKI; KOHSAKA, 2018).

A eletromiografia pode ser útil no diagnóstico, mesmo não estando incluída nos novos critérios e sendo pouco utilizada. Esse exame auxilia na identificação de miosite ao detectar potenciais de fibrilação e ondas agudas positivas. A ressonância magnética (RM) também é um exame dispensável, mas quando usado, torna possível visualizar áreas de edema muscular e infiltração gordurosa. Nesse mesmo sentido, a biópsia de pele é um exame facultativo, sendo utilizada principalmente nos casos de lesões cutâneas atípicas ou falta de sintomas musculares (SASAKI; KOHSAKA, 2018).

Para o diagnóstico de DMCA, além dos achados cutâneos típicos, utiliza-se estudos histopatológicos, exame de imagem e busca de autoanticorpos. Na biópsia muscular, pode-se encontrar perda capilar irregular de unidades microvasculares discretas e depósitos do complexo de ataque membranolítico C5b9. Além disso, na RM é possível visualizar inflamação e hiperintensidade muscular anormal. Também é comum detectar autoanticorpos típicos da DM nesse subgrupo. É importante manter um acompanhamento com esses indivíduos, já que podem desenvolver miopatia clínica após algum tempo do diagnóstico (BAILEY; FIORENTINO, 2014).

Por fim, para o diagnóstico, é importante lembrar que há alguns critérios de exclusão para a doença, sendo eles: doenças neurológicas centrais ou periféricas, distrofias musculares, miosites granulomatosas e infecciosas, miopatias metabólicas e endócrinas e miastenia gravis (CONCHA *et al*., 2019).

No tratamento da DM o objetivo principal é a melhora da força muscular e dos danos das demais áreas afetadas, enquanto a recuperação das manifestações da pele são uma meta complementar. O tratamento de primeira linha é o corticosteroide, seguido por agentes poupadores de corticosteroides, mas também há outras classes que podem ser usadas em pacientes resistentes (COSTA, 2020; BAPTISTA *et al*., 2023).

Os corticoides sistêmicos, como primeira linha de tratamento, têm por função agir na inflamação muscular. Caso o paciente seja resistente a essa linha ou desenvolva efeitos adversos, associam-se imunossupressores poupadores de corticoesteroides ou imunoglobulina humana intravenosa (IgIV) (COSTA, 2020).

No entanto, é importante destacar que 50% dos pacientes tratados em monoterapia com corticosteroides apresentam recidiva no processo de redução gradual da posologia da medicação em 10% ou 5mg, a cada 2 semanas. Já quando associados a agentes imunossupressores, essa porcentagem decai, e as doses iniciais de corticoesteroides para indução da remissão também (melhora dos efeitos adversos). Caso a doença esteja na fase ativa, a abordagem é modificada. Recomenda-se um tratamento agressivo rápido, isso porque se a imunossupressão ocorrer tardiamente, o paciente terá uma progressão da doença e um pior prognóstico (COSTA, 2020).

Além disso, há recomendações gerais importantes, dentre elas o repouso em fase ativa,

restrição de esforços quando em recuperação e fisioterapia e reabilitação respiratória (COSTA, 2020).

Tratamento Tópico

As manifestações cutâneas são de difícil tratamento, por isso, a sua base é a terapia com anti-inflamatórios e a fotoproteção. Por serem mais refratárias aos corticosteroides sistêmicos, em alguns casos, eles não são usados. Já os corticosteróides tópicos não apresentam grande eficácia por si só, sendo usados como auxiliares para eritema e prurido, além de ser recomendado seu uso com moderação, uma vez que podem atrofiar a pele (COSTA, 2020).

Fotoproteção

Pelas manifestações cutâneas apresentarem maior sensibilidade, o objetivo primordial no seu tratamento é evitar estritamente a exposição à luz UV, assim como a fotoproteção, que deve ser feita constantemente pelos portadores de DM, através do uso de protetores solares com fator de proteção solar igual ou maior que 30 (aplicando e aplicando diariamente) e roupas compridas, o uso adereços para proteção do couro cabeludo também é indicado (COSTA, 2020).

1) Corticosteroides Tópicos - Usados como anti-inflamatórios, intercalados com imunomoduladores tópicos. Agem principalmente na pele, reduzindo os sinais e sintomas, mas têm ação limitada ao alívio destes a curto prazo. Junto a isso, é recomendado o uso de hidratantes emolientes em lesões secas e descamativas, obtendo um efeito efêmero, quando usados com constância, mesmo após melhora clínica. Anti-histamínicos também podem ser englobados, visando a diminuição do prurido (COSTA, 2020).

2) Imunomoduladores Tópicos - Pomada de tacrolimus e creme de pimecrolimus fazem parte da classe de inibidores de calcineurina. Apresentam bons resultados clínicos nas manifestações cutâneas, sendo de grande uso a sua monoterapia em manifestações classificadas como intermediárias a severas e refratárias. No entanto, devem ser feitas com supervisão de um dermatologista com experiência comprovada na sua utilização. Podem ser usadas em associação intercalada aos corticosteróides, visando reduzir os seus efeitos adversos (COSTA, 2020).

Tratamento Sistêmico

1) Corticosteróides Sistêmicos - Esses agentes exógenos possuem efeito anti-inflamatório e imunossupressor, aumentando o nível dos hormônios endógenos corpóreos conforme a necessidade. Os principais fármacos dessa classe são a prednisolona e a metilprednisolona, que atuam na atividade glicocorticóide e têm baixa atividade mineralocorticóide. Esse tratamento finda maior expectativa de vida do paciente, além do aumento da força muscular, redução da atividade da doença e da incapacidade que esta causa. Há maior resposta favorável quando comparados aos corticoides tópicos. Porém, é importante destacar que por terem atividade supressiva potente sobre as inflamações, possuem efeitos adversos e sequelas variadas e não devem ser suspensos de maneira súbita (ORTIGOSA; REIS, 2008; COSTA, 2020).

2) Agentes Imunossupressores e Poupadores de Corticoesteróides - São fármacos imunossupressores coadjuvantes aplicados nos casos de corticorresistente ou corticodependencia. Tratamento de segunda linha, usado principalmente em situações de recaídas após muitas tentativas de desmame do corticosteróide. Devem ser introduzidos na fase precoce da terapêutica, objetivando induzir a

remissão da patologia, reduzir a dose da corticoterapia sistêmica e seu uso prolongado, e manter controlada a inflamação. Exemplos dessa classe são metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetil, entre outros, podendo ser usados como terapia mono ou combinada (ORTIGOSA; REIS, 2008; COSTA, 2020; MARCELA MELO BAPTISTA *et al*., 2023).

3) Agentes Imunobiológicos - São fármacos de origem biológica, como células e bactérias, que possuem a capacidade de aumentar a resposta imune do organismo através da sua própria imunogenicidade; devem ser administrados via intravenosa ou subcutânea para o trato gastrointestinal não destruí-los. Dentre eles estão, inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF), rituximab e imunoglobulina humana normal (o IgG). Vêm apresentando respostas promissoras, melhorando o quadro clínico do paciente e também a resposta à imunopatologia subjacente. Geralmente essa terapia tem aplicação quando o organismo doente porta dermatomiosite refratária, mas o uso de inibidores TNF são contraindicados em alguns casos. Eles podem modular respostas biológicas controladas por moléculas pró inflamatórias e também diminuir o número de células do sistema imune (ORTIGOSA; REIS, 2008; COSTA, 2020; BAPTISTA *et al*., 2023).

Além do tratamento farmacológico, é ideal que ocorra terapias complementares, como a fisioterapia e terapia ocupacional para reabilitação dos pacientes com dermatomiosite, principalmente aqueles que apresentam disfagia e requerem orientações sobre a consistência alimentar, aumentando também a força muscular e inserindo estratégias adaptativas nas atividades diárias. Essas práticas permitem que a mobilidade total das articulações se mantenha, e progride a complexidade dos movimentos e execução de exercícios com carga, conforme a melhora do quadro clínico, restaurando a força das fibras musculares não danificadas. A suplementação de cálcio e vitamina D para a mineralização óssea e boa função muscular e nervosa também é fundamental, assim como a creatinina que promove reparo muscular. Esses complementos não apresentam efeitos adversos significativos, apresentando segurança e maior acessibilidade ao paciente por terem melhor custo econômico (COSTA, 2020; BAPTISTA *et al*., 2023).

Lúpus Eritematoso Cutâneo

O lúpus eritematoso cutâneo, uma condição autoimune, exibe uma diversidade de sintomas, podendo manifestar-se de forma isolada na pele ou como uma das múltiplas facetas do lúpus eritematoso sistêmico, uma doença que afeta diversos órgãos e sistemas do corpo (VALE *et al*., 2023).

A patogênese do LEC depende de vários fatores, e uma predisposição genética é fundamental. Então, uma variedade de fatores ambientais afeta a doença, assim, como a doença é poligênica, muitos genes são essenciais para o seu desenvolvimento. A maioria dos pacientes com lúpus eritematoso cutâneo é extremamente sensível ao sol, sendo que a exposição à luz solar pode exacerbar a condição. O tabagismo é mais comum entre os pacientes com LEC e tem sido associado a uma doença mais grave e a uma resposta pior ao tratamento. Além disso, no LEC, assim como em várias outras doenças autoimunes com predominância feminina, os hormônios sexuais são considerados essenciais (GRÖNHAGEN *et al*., 2014).

As manifestações cutâneas são comuns no lúpus eritematoso, sendo identificadas em aproximadamente 80% dos pacientes afetados. Elas podem apresentar-se de forma específica ou inespecífica, contribuindo para a complexidade

do diagnóstico e tratamento. A variedade de tipos de manifestações cutâneas reflete a diversidade da doença, cada uma com seu prognóstico e características clínicas únicas. Essa diversidade destaca a importância de uma avaliação cuidadosa e personalizada para cada paciente, visando uma abordagem terapêutica eficaz e direcionada (BLAKE *et al*., 2019). Sobre essas formas podemos citar:

1) O lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) geralmente se concentra no rosto com eritema malar, mas pode se espalhar por todo o corpo. O rash malar clássico se manifesta com placas eritematosas simétricas nas eminências malares e na ponte nasal, poupando os sulcos nasolabiais **(Figura 7.4)** (BLAKE *et al*., 2019).

Figura 7.4 Forma localizada do lúpus eritematoso agudo - asa de borboleta (VALE *et al*., 2023)

2) No lúpus eritematoso cutâneo subagudo as lesões começam com placas ou pápulas eritematosas e depois se transformam em lesões anulares difusas, policíclicas, que ficam claras no centro, pode se apresentar também como lesões papulodescamativas (psoriasiformes) ou até mesmo pode ocorrer uma combinação das duas formas **(Figura 7.5)** (GRÖNHAGEN *et al*., 2014).

Figura 7.5 Lúpus eritematoso subagudo - lesões anulares (BERBERT; MANTESE, 2005)

O lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) é responsável por quase 70% dos casos de LEC, abrangendo várias variantes (VALE *et al*., 2023), sendo as mais importantes:

O lúpus eritematoso discóide (LED) é a forma mais comum e clássica de LECC, essa forma geralmente está localizada na cabeça e pescoço, sendo as áreas mais expostas ao sol as mais afetadas incluindo a face, as orelhas, o decote em V da camiseta, a lateral do pescoço e o couro cabeludo. As lesões começam como placas eritematosas infiltradas, endurecidas ao toque. Em seguida, elas se transformam em ceratose, principalmente folicular, atrofia e mudanças de cor, com uma área central mais clara e uma área periférica mais escura. Ao toque, essas lesões costumam ser dolorosas **(Figura 7.6)** (VALE *et al*., 2023).

Figura 7.6 Lúpus eritematoso discóide (BLAKE *et al*., 2019)

O lúpus eritematoso hipertrófico, também conhecido como lúpus verrucoso, é uma forma incomum de lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC). As lesões eritematosas têm a aparência de pápulas ou nódulos e têm uma superfície ceratósica e verrucosa. Estas ocorrem principalmente nas áreas extensoras dos membros superiores. Devido a sua natureza menos comum e às características clínicas distintas, este tipo de lúpus cutâneo pode apresentar desafios adicionais ao diagnóstico e manejo **(Figura 7.7)** (VALE *et al*., 2023).

Figura 7.7 Lúpus eritematoso hipertrófico (BERBERT; MANTESE, 2005)

O Lúpus Eritematoso Túmido (LET) é outro subtipo de Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico (LECC), com placas edematosas e urticariformes no rosto e tronco. Há uma deposição de mucina na histologia mostrando também inflamação perianexial e perivascular. O LET é mais fotossensível do que outros subtipos de LEC, mas geralmente desaparece sem deixar cicatrizes e é menos provável que se transforme em doença sistêmica **(Figura 7.8)** (KUHN *et al*., 2016).

Figura 7.8 Lúpus eritematoso túmido (RODRÍGUEZ-CARUNCHO; BIELSA, 2011)

Para determinar o subtipo clínico do lúpus eritematoso cutâneo (LEC), o diagnóstico é baseado nos dados da anamnese e do exame físico, bem como na histopatologia e, ocasionalmente, na imuno-histologia das lesões cutâneas. Dependendo do subtipo de LEC determinado pelos resultados clínicos e histopatológicos, o tipo e a extensão dos exames laboratoriais devem ser ajustados para cada paciente (VALE *et al*., 2023). Os exames laboratoriais recomendados na avaliação de LEC estão citados na tabela **(Tabela 7.2)**:

Tabela 7.2 Exames laboratoriais (LEC)

Exames de rotina (suspeita de LEC)
Hemograma
Velocidade de hemossedimentação eritrocitária
Proteína C reativa
FAN
Enzimas hepáticas (TGO, TGP, FA, GGT)

Função renal (ureia, creatinina)
Urina
Exames especiais (LEC confirmado)
Anticorpos específicos (anti-DNAn, -Sm, -Ro/SS-A, -La/SS-B, -RNPn)
Complemento sérico (C3, C4)
Anticorpos antifosfolípides (anticardiolipinas IgG e IgM; anticoagulante lúpico; 2-glicoproteína I)
Fator reumatoide
Imunoglobulinas (imunoeletroforese)
TSH, T4, anticorpos antitireoidianos
Proteínas urinárias 24 horas
Clearance da creatinina
Glicose-6-fosfato desidrogenase

Fonte: Adaptado de Kuhn *et al*., 2014

O *American College of Rheumatology* (ACR) criou 11 critérios para classificar o LES, que incluem onze características clínicas e laboratoriais e, para que o diagnóstico de LES seja confirmado, o paciente deve satisfazer pelo menos 4 dessas alterações. Esses critérios fornecem algum grau de uniformidade às populações de pacientes em estudos clínicos, sendo elas: *rash* malar, *rash* discóide, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, serosite, alterações renais (proteinúria ou cilindros celulares), alterações neurológicas (convulsões ou psicose), alterações hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia ou trombocitopenia, alterações imunológicas (anticorpos antinucleares, anti-DNA, anti-Sm ou antifosfolipídeos positivos) e/ou presença de anticorpo antifosfolipídeo no sangue confirmada por pelo menos 2 vezes em 12 meses (KUHN *et al*., 2014).

1. Tratamento - O tratamento do LEC envolve a adoção de medidas tanto farmacológicas quanto não farmacológicas. A escolha da terapia mais eficaz para cada caso pode ser um desafio e requer atenção às manifestações clínicas, bem como familiaridade com as opções terapêuticas disponíveis. É, ademais, crucial avaliar a adesão do paciente ao tratamento em cada consulta (VALE, 2023).

A proteção solar é essencial e indispensável no tratamento do LEC, pois os fotoprotetores podem prevenir o surgimento de lesões na pele. Além disso, é importante adotar outras medidas de cuidado, como mudanças comportamentais, uso de chapéus e roupas longas com tecnologia de proteção UV, de preferência. A cessação do tabagismo deve ser incentivada, assim como a suplementação de vitamina D para pacientes com deficiência, e a suspensão imediata de medicamentos suspeitos de induzir o LEC (MOURA, 2014; VALE, 2023).

A contracepção pode ser necessária em casos de uso de fármacos teratogênicos, e as mulheres com LEC devem ser orientadas sobre as opções de contraceptivos adequadas. O uso de camuflagem cosmética e próteses capilares pode ajudar a melhorar a qualidade de vida e autoestima dos pacientes, ocultando cicatrizes e alopecia. É fundamental orientar os pacientes a evitar intervenções que possam traumatizar a pele, devido ao risco de koebnerização, um fenômeno em que lesões cutâneas se desenvolvem em áreas da pele que já sofreram trauma ou lesão anteriormente (VALE, 2023).

O uso de corticosteróides é considerado a primeira linha para manejo do LEC, principalmente devido aos seus efeitos anti-inflamatórios. Este medicamento pode ser administrado de forma tópica, para casos de lesões localizadas, ou de forma sistêmica, em casos mais graves e de lesões que abrangem uma grande quantidade de regiões corpóreas. Entretanto, essa droga tem relação com muitos efeitos colaterais, como estrias, telangiectasias e dermatite perioral rosaceiforme, devendo ser monitorizado quanto à tolerância (HANNON, 2021; LITTLE, 2020; NUTAN, 2017; VALE, 2023).

Para o tratamento sistêmico o uso é feito em casos de lesões refratárias ao tratamento tópico

ou com lesões que abrangem muitas áreas corporais. A primeira linha de tratamento sistêmico corresponde aos antimaláricos, que são capazes de prevenir a progressão da doença por meio da inibição da apresentação de antígenos pelas CDP (Célula dendrítica plasmocitóide), a formação do complexo antígeno-anticorpo e a sinalização via receptores Toll-like, dessa maneira fazendo com que seja diminuída a síntese de IFN tipo I. O antimalárico mais utilizado é a hidroxicloroquina devido ao seu alto perfil de segurança quando se diz a respeito da toxicidade ocular. Em caso de contraindicação ou de respostas parciais ao tratamento utiliza-se fármacos de efeito sistêmico de segunda linha (MOURA, 2014; NUTAN, 2017; VALE, 2023).

Dentre os fármacos de segunda linha de tratamento sistêmico de LEC tem-se o metotrexato, este sendo amplamente utilizado em casos refratários ou com contraindicação aos antimaláricos. Esta droga atua inibindo a diidrofolatoredutase, afetando consistentemente a replicação celular, causando a supressão da produção de anticorpos. Uma observação importante no caso do uso do metotrexato é a necessidade da aplicação de ácido fólico subcutâneo para que sejam diminuídos os efeitos colaterais provenientes do uso do medicamento. O uso do metotrexato deve ser evitado em pacientes etilistas, visto que o fármaco em questão é hepatotóxico, podendo ocasionar esteatose hepática grave, insuficiência renal ou doenças hepáticas virais – condições que deve ser analisada antes do início do tratamento. Deve-se, além disso, monitorar a contracepção adequada, pois o metotrexato é teratogênico (HANNON, 2021; MOURA, 2014; VALE, 2023).

Já em casos refratários e nas formas verrucosas, hoje, se usa os retinóides sistêmicos, pois estes fármacos inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL 6 e IFN – gama), bem como agem regulando a diferenciação dos ceratinócitos. Se deve atentar, no caso dos retinóides sistêmicos, quanto ao monitoramento da função hepática e aumento dos níveis séricos de triglicérides. A fotoproteção deve ser fortemente incentivada devido ao risco de fotossensibilização ocasionado ao administrar este fármaco (LITTLE, 2020; MOURA, 2014; NUTAN, 2017; VALE, 2023).

Há a possibilidade, ainda, para manejo da LEC, que sejam utilizados agentes moduladores e antimicrobianos que agem inibindo a mieloperoxidase presente em neutrófilos e monócitos, como a dapsona. Este fármaco é a primeira escolha para o tratamento da forma bolhosa. Para o uso de forma segura deste remédio, é necessário que haja monitorização dos níveis de hemoglobina durante o primeiro mês de tratamento devido a chance de haver anemia hemolítica (MOURA, 2014; NUTAN, 2017; VALE, 2023).

Caso todos os outros esquemas terapêuticos não sejam bem-sucedidos, utiliza, então, a azatioprina, um medicamento análogo da purina e deprime a função dos linfócitos T e B, para, como consequência, diminuir a apresentação de antígenos. Outras opções podem ser usadas no início do tratamento do LEC, como os corticóides sistêmicos, que podem atuar em formas agressivas e disseminadas. Deve-se observar o tempo de uso, tendo que ser descontinuados o mais brevemente possível (MOURA, 2014; VALE, 2023).

CONCLUSÃO

Desse modo, a necessidade de maiores elucidações sobre os temas de Dermatomiosite e Lúpus Eritematoso Cutâneo, acerca das etiologias, das manifestações clínicas, de como são realizados os diagnósticos e o manejo clínico dessas patologias, possibilitou a realização da revisão bibliográfica.

Assim, a Dermatomiosite manifesta-se principalmente ao nível cutâneo e muscular, mas possui diversas manifestações. Dessa maneira, o diagnóstico e manejo clínico precoce são imprescindíveis para o melhor prognóstico e menores chances de evolução para formas crônicas. Ademais, o Lúpus Eritematoso Cutâneo, que também tem como sua apresentação principal baseada em lesões cutâneas, necessita de diagnóstico precoce, a fim de evitar possíveis complicações, possibilitando um tratamento rápido e eficaz, com uma abordagem multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, I. C. F.; VIEIRA, R. J. D. C. Dermatomiosite. Universidade de Coimbra. 2012. https://hdl.handle.net/10316/48421

BAILEY, EE; FIORENTINO, DF Dermatomiosite amiopática: definições, diagnóstico e conduta. Relatórios atuais de reumatologia, v. 16, n. 12, 2014.

BERBERT, ALCEU LUIZ CAMARGO VILLELA; MANTESE, SÔNIA ANTUNES DE OLIVEIRA. Lúpus eritematoso cutâneo: aspectos clínicos e laboratoriais. Anais Brasileiros de Dermatologia, [S.L.], v. 80, n. 2, p. 119-131, abr. 2005. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962005000200002.

BLAKE, STEPHANIE CLARE *et al*. Cutaneous lupus erythematosus: a review of the literature. International Journal Of Women'S Dermatology, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 320-329, dez. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.07.004.

CALLEN, JP Dermatomiosite. Dermatologia JAMA (Chicago, Illinois), v. 9, pág. 1016, 2023.

CONCHA, J. S. S. *et al*. The diagnosis and classification of amyopathic dermatomyositis: a historical review and assessment of existing criteria. The British journal of dermatology, v. 180, n. 5, p. 1001–1008, 2019.

COSTA, S. A. Abordagem terapêutica na dermatomiosite. 2020. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/15617>. Acesso em: 11 maio. 2024.

DEWANE, M. E.; WALDMAN, R.; LU, J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 82, n. 2, p. 267–281, 2020.

GOMES, P. M. S., Lúpus eritematoso cutâneo: manifestações clínicas e análise laboratorial. SUSTINERE Revista de Saúde e Educação v. 3 n. 1, 2015.

GRÖNHAGEN, Carinam *et al*. Cutaneous lupus erythematosus: an update. Indian Dermatology Online Journal, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 7, 2014. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/2229-5178.126020.

HANNON CW, MCCOURT C, LIMA HC, CHEN S, BENNETT C. Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 9;3(3):CD007478. doi: 10.1002/14651858.CD007478.pub2. PMID: 33687069; PMCID: PMC8092459.

KUHN A, LANDMANN A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. J Autoimmun. 2014:48-9, 14-9.

KUHN, A. *et al*. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 389-404, 20 dez. 2016. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14053.

LITTLE AJ, VESELY MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. Yale J Biol Med. 2020 Mar 27;93(1):81-95. PMID: 32226339; PMCID: PMC7087060.

BAPTISTA, MARCELA MELO *et al*. Dermatomiosite juvenil: epidemiologia, manifestações clínicas e manejo terapêutico. Brazilian Journal of Development, v. 9, n. 05, p. 16583–16594, 16 maio 2023.

MOURA FILHO JP, PEIXOTO RL, MARTINS LG, MELO SD, CARVALHO LL, PEREIRA AK, FREIRE EA. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2014 Jan-Feb;89(1):118-25. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142146. PMID: 24626656; PMCID: PMC3938362.

NUTAN F, ORTEGA-LOAYZA AG. Cutaneous Lupus: A Brief Review of Old and New Medical Therapeutic Options. J Investig Dermatol Symp Proc. 2017 Oct;18(2):S64-S68. doi: 10.1016/j.jisp.2017.02.001. PMID: 28941497.

ORTIGOSA, L. C. M.; REIS, V. M. S. DOS. Dermatomiosite. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 83, n. 3, p. 247–259, jun. 2008.

PATIL, A. *et al*. Tratamento de dermatomiosite adulta e juvenil. Revista de dermatologia cosmética, v. 22, n. 2, pág. 395–401, 2023.

RODRÍGUEZ-CARUNCHO, C.; BIELSA, I. Lupus eritematoso túmido, una entidad en proceso de definición. Actas Dermo-Sifiliográficas, [S.L.], v. 102, n. 9, p. 668-674, nov. 2011. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.04.005.

SASAKI, H.; KOHSAKA, H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. Modern rheumatology, v. 28, n. 6, p. 913–921, 2018.

VALE, EVERTON CARLOS SIVIERO DO *et al*. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Anais Brasileiros de Dermatologia, [S.L.], v. 98, n. 3, p. 355-372, maio 2023. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.005.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 8

CONSEQUÊNCIAS DO USO DE COSMÉTICOS COMERCIALIZADOS IRREGULARMENTE: UMA PERSPECTIVA DERMATOLÓGICA

JÉNNIFER LAYANNE LOPES ARAÚJO[1]
JOSÉ MARTINS DE ARAÚJO[1]
RENATO SILVA MEDEIROS DE ARAÚJO[2]
LAYANE SANTOS DIAS[3]
JÚLIA CECÍLIA RAMOS DA SILVA[4]
DANIEL DE SOUZA MATIAS[5]

1. Discente – Medicina do Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)
2. Discente – Medicina da Escola Multicampi de Ciências Médicas (EMCM/UFRN)
3. Discente – Medicina da Universidad Maria Serrana
4. Discente – Medicina da Faculdade Nova Esperança
5. Discente – Enfermagem da Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte (Estácio FMJ)

Palavras-chave: *Indústria Cosmética; Controle e Fiscalização de Cosméticos; Dermatologia*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.8

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O mercado de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC) brasileiro cresceu 21,5% no último ano e capacitou a ocupação do Brasil no quarto (4º) maior mercado de beleza e cuidados pessoais no mundo. O constante crescimento da indústria de cosméticos no Brasil decorre do uso diário dos produtos por seus consumidores (CORNÉLIO & ALMEIDA, 2020).

A palavra cosméticos deriva da palavra grega *kosmetikós*, que tem o significado "hábil em adornar". As evidências arqueológicas destacam o uso de cosméticos para embelezamento e higiene pessoal desde a antiguidade. Os primeiros registros tratam dos egípcios, que utilizavam cosméticos para a realização de rituais e para proteger suas peles das altas temperaturas. Na Bíblia, é possível encontrar relatos do uso de cosméticos para pintura de cílios, tratamentos de beleza, banhos de bálsamos, lavagem com perfumes e óleos para banho dos pés. Os gregos e romanos foram os pioneiros na produção do sabão, preparados a partir de extratos vegetais e minerais alcalinos. Pastas produzidas com óleos e pigmentos minerais eram utilizados por atores do teatro romano para a caracterização dos personagens (GALEMBECK, CSORDAS, 2015).

Para acompanhar o constante crescimento da indústria de cosméticos a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), regulamentação proposta pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelece processos que regulam os padrões de qualidade dos produtos e serviços que passam pela regulamentação da ANVISA. A RDC nº 752 de 2022 estabelece a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

A ANVISA enquadra os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes na categoria de preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado. A RDC nº 48 de 25 de 2013 estabelece, para a devida regularidade das normas de fabricação dos produtos cosméticos, o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Para isso, é indispensável assegurar a proteção microbiológica e, consequentemente, permitir que os produtos comercializados estejam livres de microrganismos que possam causar danos à saúde da população (ARAÚJO *et al*., 2018).

A Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) citou a indústria dos cosméticos como uma das cinco principais indústrias com maior risco de falsificação e comércio clandestino.

Apesar do crescimento da indústria de cosméticos regulamentados encontramos, paralelamente, o crescimento dos cosméticos comercializados irregularmente de origem clandestina. Além dos danos econômicos que esses cosméticos ilegais causam às empresas que possuem seus produtos falsificados, a irregularidade dos ingredientes usados para a produção desses cosméticos representam uma ameaça para a saúde dos consumidores (SACHS, 2020).

Segundo levantamento da ACRJ (Associação Comercial do Rio de Janeiro), Federação do Comércio de Bens e Serviços do Estado do Rio de Janeiro e da Federação das Indústrias do Rio de Janeiro, a falsificação de cosméticos gerou em 2021 um prejuízo de R$ 21 bilhões. O FBI

(Departamento Federal de Investigação dos Estados Unidos da América) observou a presença de substâncias cancerígenas, como chumbo, arsênio, berílio, cádmio e níveis danosos de alumínio e bactérias. Em cosméticos, esses ingredientes são associados a distúrbios dermatológicos como psoríase, erupções cutâneas, reações alérgicas e queimaduras químicas (SACHS, 2020)

A Câmara de Comércio Internacional estima o gasto anual de US$ 125 milhões para o tratamento de lesões relacionadas ao uso de produtos falsificados. Assim, a regularidade microbiológica dos cosméticos é essencial para a preservação da saúde dos consumidores. A capacidade do microrganismo de provocar a deterioração dos produtos depende da sua habilidade em crescer e se multiplicar em meios contendo substâncias inibidoras do seu crescimento e a forma farmacêutica do produto pode ser determinante para favorecer o crescimento microbiano (RAMOS, 2010). Nesse sentido, os cosméticos dependem de medidas de biossegurança para a manutenção de sua integridade e preservação da saúde populacional.

Ao longo dos últimos anos, avanços significativos têm sido feitos na associação de distúrbios dermatológicos acarretados pelo uso de cosméticos comercializados irregularmente. O objetivo deste estudo foi identificar as consequências do uso de cosméticos comercializados irregularmente em uma persperctiva dermatológica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, com consultas nas bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico e Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a procura e seleção das publicações utilizou-se os descritores em saúde “Agência Nacional de Vigilância Sanitária”, “Ameaças Biológicas”, “Boas Práticas de Fabricação”, “Cosméticos”, “Ferimentos e Lesões”, “Indústria Cosmética”, “Controle e Fiscalização de Cosméticos”, “Dermatologia”, “*Brazilian Health Surveillance Agency”, “Biological Threats”, “Good Manufacturing Practices”, “Cosmetics”, “Wounds and Injuries”, “Cosmetic Industry”, “Control and Sanitary Supervision of Cosmetics”* e *“Dermatology*” separados por indicadores booleanos “*AND*” e “*OR*”. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês e português; publicados nos últimos quatorze anos (2010-2024) com foco na vigilância de cosméticos e as consequências da irregularidade da produção dos cosméticos em uma perspectiva dermatológica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O avanço nas pesquisas sobre os riscos dermatológicos do uso de cosméticos comercializados irregularmente é um importante determinante na promoção da apreensão dos cosméticos de origem clandestina para a manutenção da saúde.

Reações alérgicas podem ser produzidas por exposição do indivíduo a uma determinada substância presente em um cosmético. Vários órgãos internacionais regulam a produção de cosméticos e disponibilizam para acesso público a grande maioria dos ingredientes de cosméticos. Esse banco de dados contém as informações mais importantes sobre cada substância aplicada para diversos organismos vivos, incluindo o homem. Estão listados dados como doses máximas de ingestão, de exposição cutânea ou de inalação, dose letal, antídotos em caso de overdoses e outras informações importantes ligadas à toxicidade das substâncias (GALEMBECK; CSORDAS, 2012). Os cosméticos falsificados não passam pela regulação desses órgãos e, consequentemente, as substâncias presentes na formulação e suas reações adversas

não são devidamente informadas ao consumidor.

Os registros são atos de controle exercidos antes da comercialização desses produtos, caso sejam necessários em eventuais problemas que ofereçam risco à saúde (ANVISA, 2005). Dessa forma, sem o registro e a fiscalização da ANVISA os cosméticos clandestinos colocam a saúde dos consumidores em situação de risco.

Os cosméticos comercializados irregularmente podem conter ingredientes tóxicos em suas formulações e são fabricados em locais insalubres sem a fiscalização e higienização necessária para a proteção do consumidor. O descumprimento das Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes (RDC Nº 48, 2013) pode levar a psoríase, erupções cutâneas, reações alérgicas, queimaduras químicas e cicatrizes.

O Serviço de Imigração e Fiscalização Aduaneira dos Estados Unidos apreendeu cosméticos falsificados com altos níveis de substâncias tóxicas e/ou proibidas, incluindo cianeto, mercúrio e chumbo (KARETNICK e BONNER, 2018).

Os ingredientes tóxicos encontrados nas versões falsificadas dos cosméticos têm sido associados a distúrbios dermatológicos (SACHS, 2020). O Centro Nacional de Propriedade Intelectual (DPI) e o FBI encontraram em estudos e testes nos cosméticos falsificados a presença de substâncias como arsênio, berílio e cádmio (todos cancerígenos conhecidos), além de altos níveis de alumínio e níveis elevados de bactérias. Essas substâncias e bactérias são associadas a doenças como acne, psoríase e erupções cutâneas.

O cobre e o mercúrio são os principais tóxicos com efeitos adversos à pele encontrados nos cosméticos irregulares por ambos possuírem elevada persistência e bioacumulação na pele dos consumidores por sua rápida absorção pela pele. Bactérias patogênicas, como *Staphylococcus* aureus e Escherichia coli, também foram encontradas em cosméticos falsificados. A contaminação microbiana por essas bactérias pode acarretar infecções, erupções cutâneas, reações alérgicas de cunho dermatológico e em elevado número a Escherichia coli pode causar diarreia grave, insuficiência renal e anemia. Nos cosméticos comercializados de forma irregular também foi encontrado produto decapante, produto utilizado na limpeza química ácida e responsável por graves reações ao entrar em contato com a pele (MACKEY, 2022).

A bactéria *Staphylococcus* Aureus, encontrada nos cosméticos, pode causar três tipos de infecções: lesões superficiais, como infecções de feridas; infecções relacionadas a suas toxinas, como síndrome da pele escaldada, complicação cutânea causada por estafilococos em que a pele forma bolhas e descasca; infecções que acarretam risco de vida, como abscessos cerebrais (SOUZA; SÁBER, 2018).

O sintoma subjetivo mais encontrado nas reações adversas a produtos cosméticos foi coceira. Seguido de sensação de ressecamento, queimação na pele e sensação de formigamento. Os indivíduos que apresentaram alteração cutânea visível relataram vermelhidão, “manchas”, bolhas, escamas e rachaduras. Os efeitos colaterais relatados incluíram irritação, alergia de contato, urticária de contatos, fotossensibilidade e alterações pigmentares.

De acordo com dados levantados nos departamentos ambulatoriais de dermatologia do Hospital Universitário AI-Basrah e do hospital Abu-Alkhaseeb, o abuso de produtos cosméticos falsificados pode levar ao desenvolvimento de doenças cutâneas, como acne, dermatite, eritema, rosácea. Os efeitos a longo prazo do uso dos cosméticos de origem clandestina incluem aparecimento de efeitos adversos mais proemi-

nentes. As aplicações contínuas desses produtos na mesma área da pele causam alterações no tecido conjuntivo da derme e, consequentemente, aumento da sensibilidade e fragilidade (JACOOB *et al*., 2020).

O baixo custo e a disponibilidade, principalmente online, facilitam o uso indiscriminado dos produtos cosméticos comercializados clandestinamente, sem restrições burocráticas e sem regulação da vigilância.

Na ausência de autorização e regulação formal dos produtos cosméticos no mercado, os fabricantes possuem a responsabilidade de garantir a conformidade com os regulamentos cosméticos para assegurar a manutenção da saúde do consumidor. A monitoração inexistente ou ineficaz dos produtos comercializados irregularmente impedem as iniciativas de cosmetovigilância, termo usado para designar a vigilância dos produtos cosméticos. A negligência dos comerciantes clandestinos com os regulamentos cosméticos levam ao descaso com a cosmetovigilância e, consequentemente, ao descaso com a saúde do consumidor, que não possuem conhecimento sobre as possíveis reações adversas decorrentes do uso desses produtos (RIBET, 2021).

CONCLUSÃO

De acordo com o objetivo pretendido do estudo, as pesquisas na vigilância de cosméticos e as consequências da irregularidade da produção dos cosméticos em uma perspectiva dermatológica estão em constante progresso e apresentam resultados alarmantes ao analisar a formulação dos cosméticos produzidos clandestinamente e comercializados irregularmente.

O uso indiscriminado dos cosméticos comercializados clandestinamente, sem restrições burocráticas e sem regulação da vigilância, podem acarretar complicações cutâneas como aumento da sensibilidade da pele, causado por alterações no tecido conjuntivo da derme, e doenças cutâneas como acne e rosácea.

Nesse sentido, impende destacar a necessidade de ampliar a vigilância para assegurar a proteção microbiológica e permitir que os produtos comercializados estejam livres de microrganismos que possam causar danos à saúde da população para oferecer aos consumidores a segurança necessária. Além disso, é indispensável ampliar o conhecimento dos consumidores acerca das possíveis reações adversas decorrentes do uso desses produtos.

O conhecimento sobre as consequências do uso dos cosméticos comercializados irregularmente oferece a possibilidade de alertar os consumidores dos perigos desses usos e, consequentemente, aumentar a conscientização para evitar possíveis reações dermatológicas. Dessa forma, o acesso à informação e a vigilância adequada capacitam a redução do risco à saúde da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Cosméticos isentos de registro. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/cosmeticos/cosmeticos-isentos-de-registro>. Acesso em: 1 mai. 2024.

ARAÚJO, R.S. *et al*. Avaliação de contaminante microbiológicos em produtos cosméticos. Revista de Iniciação Científica Newton Paiva, Belo Horizonte, p. 35-39, 2018.

AUGUSTO, O. Venda de cosméticos bate recorde, mas falsificações preocupam setor. Disponível em: <https://www.metropoles.com/brasil/economia-br/venda-de-cosmeticos-bate-recorde-mas-falsificacoes-preocupam-setor>. Acesso em: 1 mai. 2024.

BEAUTY, C. N. Chumbo em cosméticos: quais os riscos e como identificar. CARE Natural Beauty, 1 jun. 2023. Disponível em: <https://carenb.com/blogs/beauty-journal/chumbo-em-cosmeticos-quais-os-riscos-e-como-identificar>. Acesso em: 18 mai. 2024.

CONCEIÇÃO, P.B. A toxicidade em produtos cosméticos e os riscos à saúde: uma revisão de literatura. 45 f. Monografia (Especialização) - Curso de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

CORNÉLIO, M.L & ALMEIDA, E.C.C. Decifrando a Composição dos Cosméticos: riscos e benefícios. uma visão do consumidor sobre o uso de produtos cosméticos. Brazilian Journal Of Development, v. 6, p. 30563-30575, 2020.

FBI. Counterfeit Cosmetics, Fragrances Hazardous to Your Health. Disponível em: <https://www.fbi.gov/news/stories/counterfeit-cosmetics-fragrances>. Acesso em: 1 jun. 2024.

GALEMBECK, F. & CSORDAS, Y. Cosméticos: a química da beleza. Disponível em: <https://fisiosale.com.br/assets/9no%C3%A7%C3%B5es-de-cosmetologia-2210.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2024.

JACOOB, A.A *et al*. Impact of Abuse of topical corticosteroids and counterfeit cosmetic products for the face: prospective demographic study in Basrah city, Iraq. Bentham Science, v. 15, p. 25-31, 2020.

KARETNICK, A. & BONNER, K. Counterfeit cosmetics: fake beauty, real danger, 2018. Disponível em: <https://www.duanemorris.com/articles/counterfeit_cosmetics_fake_beauty_real_danger_0418.html#note7>. Acesso em: 11 mai. 2024.

MACKEY, J. The dangerous, toxic ingredients found in counterfeit cosmetics. Disponível em: <https://www.red-points.com/blog/dangerous-ingredients-are-being-found-in-counterfeit-cosmetics/>. Acesso em: 28 abr. 2024.

MANEQUIM, P. Brasil é o 4o maior mercado de beleza do mundo. Disponível em: <https://www.manequim.com.br/beleza/brasil-e-o-4o-maior-mercado-de-beleza-do-mundo-entenda.phtml>. Acesso em: 1 jun. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução RDC nº 48, de 25 de outubro de 2013. Disponível em:<https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/> Acesso em: 29 abr. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução RDC nº 752, de 19 de setembro de 2022. Disponível em:<https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/> Acesso em: 29 abr. 2024.

RAMOS, S.V.V. Validação da metodologia analítica aplicada ao controle da qualidade microbiológica de formas farmacêuticas líquidas e determinação da eficácia dos conservantes. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

RIBET, V. *et al*. Surveillance of dermo-cosmetic products: a global cosmetovigilance system to optimise product development and consumer safety. European journal of dermatology: EJD, v. 31, p. 463–469, 2021.

SACHS, R. "Fake" make-up isn't so pretty: revising the vicarious liability standard for consumers injuried by counterfeit cosmetics. George Washington University, v. 1, p. 1-40, 2020.

SILVA, L.M; FERREIRA, A.C & QUEROBINO, S.M. O Risco da Utilização de Produtos Cosméticos Falsificados. Id on Line Rev. Psic., vol.15, p.407-420, 2021.

SOUZA, N. A. & SÁBER, M. L. Análise da presença de Staphylococcus sp. em creme labial de manteiga de cacau antes e após o uso. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 10, p. 1676-1682, 2018.

THE U.S. CHAMBER OF COMMERCE. Measuring the Magnitude of Global Counterfeiting: Creation of a Contemporary Global Measure of Physical Counterfeiting. Disponível em: <https://www.uschamber.com/assets/archived/images/documents/files/measuringthemagnitudeofglobalcounterfeiting.pdf>. Acesso em: 28 abr. 2024.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 9

DOENÇAS AUTOIMUNES E SUAS REAÇÕES CUTÂNEAS

LUIZA COSTA GOMES[1]
KARLA AZEVEDO MARCINIAK[1]
SHERON AMANDA PRILL[1]
CAMILA DE QUADROS PEUCKERT[1]
MARINA GIANISELLA[1]

1. Discente – Medicina da Faculdade Luterana do Brasil

Palavras-chave: *Doenças autoimunes; Pele; Dermatologia*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As desordens autoimunes compõem um grupo heterogêneo de doenças, cuja as causas não são totalmente compreendidas, envolvendo a interação de inúmeros fatores que regulam importantes vias moleculares e celulares do organismo e seu sistema imune que, quando comprometidas resultam na falha pelo organismo em sustentar tolerância às suas próprias moléculas em decorrência de fatores que incluem variantes como a genética, status hormonal, exposição a xenobióticos, patógenos, variáveis epigenéticas – relação da interação dos fatores genéticos com os fatores ambientais, dieta e estresse (COSTA, 2019). Estipula-se que as doenças autoimunes afetam ±3% da população mundial, com alta incidência em países desenvolvidos, incluindo imigrantes novos, sendo a frequência maior em mulheres. Em geral são doenças indetectáveis por longos períodos antes do desenvolvimento de sintomas detectáveis e progressivo dano tecidual que evolui para a destruição total do(s) tecido(s) afetado(s), não existindo um teste diagnóstico definitivo para as doenças autoimunes, o que torna a pesquisa por novos biomarcadores como diferentes tipos de RNAs e proteínas como receptores celulares, enzimas e anticorpos, muito rica e interessante cientificamente e para a sociedade devido à grande variabilidade entre causas e perfil bioquímico (ômico) apresentado por pacientes com a mesma doença autoimune (COSTA, 2019). A pele, ao refletir processos internos, exterioriza o que acontece no organismo em muitas doenças. Nesse sentido, ela, como órgão, extrapola as suas funções de proteção, barreira, e sinaliza a existência de enfermidades, ampliando a importância do médico dermatologista para além da superfície cutânea (LEAL, 2021). Algumas doenças autoimunes podem apresentar maiores reações cutâneas, assim como, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosites, esclerodermias, vasculites (eritema nodoso), síndrome dos anticorpos anti fosfolipídios e algumas espondiloartropatias. O objetivo deste estudo foi abordar doenças autoimunes e suas reações cutâneas comuns, a fim de aprofundamento sobre a clínica e a própria doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo, Anais de dermatologia, Artigos de revisão sistemática. Foram utilizados os descritores: doenças autoimunes; pele; dermatologia. Desta busca foram encontrados 50 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1981 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 30 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrever os subtítulos ou pontos que foram mencionados na discussão) ou, com base na âncora teórica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pênfigo Vulgar e Foliáceo

Pênfigo é um grupo de doenças autoimunes de pele e membranas e mucosas causador de bolhas que é caracterizado histologicamente por

bolhas intraepidérmicas devido à perda de adesão intercelular dos queratinócitos e imunopatologicamente, por achados *in* vivo de autoanticorpos IgG ligados assim como circulantes direcionados contra a superfície celular dos queratinócitos (BOLOGNIA, 2015). Os doentes desenvolvem erosões das mucosas e/ou bolhas flácidas, erosões ou pústulas na pele (BOLOGNIA, 2015; MIHAI, 2007). Os fatores precipitantes do pênfigo são pouco conhecidos, mas fatores ambientais e genéticos influenciam no seu surgimento (BOLOGNIA, 2015; MEYER, 2010).

A patogênese da doença ocorre a partir de acantólise induzida pela ligação de autoanticorpos a antígenos da superfície que origina as manifestações clínicas. Acantólise é induzida por ligação de autoanticorpos circulantes de IgG a moléculas de adesão intercelular (BOLOGNIA, 2015; MIHAI, 2007). As desmogleínas são os antígenos mais envolvidos no pênfigo vulgar e foliáceo. Os autoanticorpos IgG contra as desmogleínas são detectados pelo ELISA. A desmogleína 3 é dominante em pacientes com pênfigo vulgar, enquanto os com desmogleína 1 tendem a apresentar pênfigo foliáceo. A disfunção da desmogleína 1 e 3 impede a capacidade de compensação das glicoproteínas, o que resulta em perda de adesão células na pele e nas mucosas. (BOLOGNIA, 2015; SITARU, 2005).

O pênfigo vulgar acomete mucosas e pele com desenvolvimento de bolhas acantolíticas suprabasais (BOLOGNIA, 2015; MIHAI, 2007). A cavidade oral é o local mais acometido, sobretudo na fase inicial da doença. As bolhas da mucosa oral eclodem rapidamente, originando erosões que podem ser a única manifestação. A dor pela lesão clínica pode ser intensa e agravada pela mastigação e deglutição, que pode gerar como consequência má alimentação, perda de peso e desnutrição. O envolvimento cutâneo se manifesta como bolhas flácidas e eritematosas, que se rompem e geram erosões dolorosas que sangram com facilidade. As palmas das mãos e planta dos pés são poupadas (BOLOGNIA, 2015; MIHAI, 2007; VENUGOPAL, 2011). O sinal de Nikolsky, que surge a partir da indução da formação de bolhas por pressão mecânica na borda de uma bolha ou na pele normal, pode ser encontrado. Pênfigo vegetante e pênfigo herpetiforme são apresentações incomuns do pênfigo vulgar. O pênfigo vegetante se caracteriza por placas vegetantes com tecido de granulação excessivo e crostas, acometendo áreas intertriginosas, couro cabeludo e face. Enquanto o pênfigo herpetiforme se manifesta por placas urticariformes e vesículas cutâneas dispostas em padrão herpetiforme ou anular, associado a prurido **(Figura 9.1)** (BOLOGNIA, 2015; MIHAI, 2007; VENUGOPAL, 2011).

Figura 9.1 Erosões em mucosa oral de paciente com pênfigo vulgar

O pênfigo foliáceo envolve apenas o cutâneo gerando bolhas acantolíticas subcorneanas, as áreas de mucosa são poupadas (BOLOGNIA, 2015; MIHAI, 2007). Apresenta distribuição seborreica, acometendo couro cabeludo, face e tronco. As lesões são pequenas bolhas superficiais dispersas que evoluem para erosões escamosas e crostosas. O sinal de Nikolsky está frequentemente associado. As

lesões podem permanecer localizadas ou podem evoluir cobrindo grandes áreas de pele. Ocasionalmente, ao envolver toda a superfície da pele, apresenta-se como eritroderma esfoliativo. As lesões podem ser associadas com dor e/ou ardência. Pênfigo foliáceo endêmico e pênfigo eritematoso são variantes clínicas. O pênfigo foliáceo endêmico tem apresentação clínica tal qual o pênfigo foliáceo, acredita-se que essa variação ocorra a partir de fator ambiental desencadeante. Pênfigo eritematoso é o termo usado para descrever o pênfigo foliáceo na região malar **(Figura 9.2)** (BOLOGNIA, 2015; MIHAI, 2007; JOLY, 2011).

Figura 9.2 Lesões de pênfigo foliáceo em couro cabeludo e região auricular, apresentando eritema, descamação e formação de crostas, semelhantes as lesões de dermatite seborreica

O diagnóstico ocorre pela associação entre os achados clínicos, histológicos e imunopatológicos da doença. Deve-se revisar os medicamentos utilizados de forma contínua pelo paciente. O pênfigo vulgar associa-se com sintomas oculares, rouquidão, disfagia, disúria e dispareunia pelo acometimento de mucosas extraoral. A histopatologia do pênfigo vulgar é caracterizada por clivagem intraepitelial com acantólise na região suprabasal, por retenção de queratinócitos basais ao longo da membrana basal e por infiltrado inflamatório com eosinófilos na derme. Já o pênfigo foliáceo apresenta em sua histopatologia: clivagem intraepitelial com acantólise em região córnea ou camada granular e infiltrado inflamatório com eosinófilos e neutrófilos na derme superficial (BOLOGNIA, 2015; WEEDON, 2010).

O tratamento do pênfigo vulgar consiste em agentes imunossupressores e corticosteroides sistêmicos. Os agentes imunossupressores são usados a fim de diminuir os efeitos colaterais dos corticosteróides, com o objetivo da terapia controlar a doença com uso de menor dose possível de corticosteróides. O tratamento padrão ocorre com prednisona associado com azatioprina. Imunoglobulina venosa (IgIV) e rituximabe são alternativas promissoras, visto que o rituximabe apresentou remissão em casos de pênfigo vulgar refratário e pênfigo foliáceo. O pênfigo foliáceo por manter-se na maior parte dos casos localizados, não necessita de terapia sistêmica. Corticosteroides tópicos de alta potência são suficientes para controlar a doença. Dapsona é uma opção de medicamento sistêmico (BOLOGNIA, 2015).

Penfigoide Bolhoso

O penfigóide bolhoso é a doença autoimune formadora de bolha subepidérmica mais comum da pele. Acomete sobretudo idosos e caracteriza-se clinicamente por erupção bolhosa pruriginosa generalizada e histologicamente por clivagem subepitelial e depósitos de IgG e/ou complemento num padrão linear na zona da membrana basal epidérmica. A formação das bolhas e a deposição de anticorpos ocorrem na epiderme, mais localizada no epitélio (BOLOGNIA, 2015; BAUM, 2014).

Os mecanismos que conduzem ao penfigóide bolhoso não são totalmente compreendidos, entretanto, envolvem danos mediados por autoanticorpos na membrana basal epitelial,

estrutura que auxilia na adesão, permeabilidade, organização e diferenciação celular (BOLOGNIA, 2015; KASPERKIEWICZ, 2011). A ligação de anticorpos a antígenos da membrana basal epitelial ativa cascata inflamatória que gera separação da epiderme da derme (BOLOGNIA, 2015; LE JAN, 2014).

A fase prodrômica ou não bolhosa do penfigóide bolhoso pode durar de semanas a meses. Esse período precede a formação das bolhas cutâneas. Pode envolver lesões não específicas, como pruriginosas, eczematosas, papulares ou ainda lesões semelhantes a urticárias (BOLOGNIA, 2015; SCHMIDT, 2011). A lesão clássica do penfigóide bolhoso é uma bolha tensa de conteúdo claro e de diâmetro entre 1 a 3 cm sobre base eritematosa, podendo ter padrão anular ou delineado (BOLOGNIA, 2015; DI ZENZO, 2007). A tensão da bolha diferencia o penfigóide bolhoso do penfigo. Eventualmente, as bolhas eclodem, formando erosões úmidas e crostas que desaparecem sem deixar cicatrizes. O prurido está associado às lesões. O tronco, regiões flexoras, pregas axilares e inguinais são frequentemente acometidas de forma simétrica. Pode haver lesão em mucosas, principalmente oral. (BOLOGNIA, 2015; SCHMIDT, 2011; BERNARD, 2017).

As variações clínicas do penfigóide bolhoso envolvem apresentação não bolhosa e líquen plano penfigóide. A apresentação não bolhosa inclui forma eczematosa, urticariforme e pruriginosa, em que a progressão para doença bolhosa ocorre em anos. (BOLOGNIA, 2015; BERNARD, 2017). O líquen penfigóide é uma variante rara, em que os doentes apresentam lesões bolhosas típicas em local de pele ou mucosa de aparência normal, as bolhas surgem em semanas ou meses após líquen plano. (BOLOGNIA, 2015; KASPERKIEWICZ, 2012).

O diagnóstico é baseado na apresentação clínica, histológica e laboratorial. A histologia revela vesículas superfidermicas e espongiose eosinofílica que pode ou não ser acompanhada de infiltrado inflamatório dérmico composto por eosinófilos e células mononucleares (BOLOGNIA, 2015).

O tratamento mais utilizado é o corticosteróide sistêmico, com uso de prednisona diária para controle da doença, que ocorre de 1 a 2 semanas. A dose do corticoide é diminuída de forma regressiva a fim de evitar recidiva. Uso de corticoide sistêmico em idosos apresenta efeitos colaterais significativos. Corticosteróides tópicos potentes não geram remissão completa da doença, sendo pouco utilizados. Os imunossupressores, como azatioprina, são usados quando os corticosteróides falham no controle da doença (BOLOGNIA, 2015). A dermatite herpetiforme (DH), ou doença de Duhring-Brocq, é uma doença inflamatória cutânea crônica, benigna, caracterizada por erupções papulovesiculares pruriginosas geralmente distribuídas simetricamente em superfícies extensoras, nomeadamente cotovelos e joelhos. Nádegas, região escapular, região sagrada, couro cabeludo e face também podem ser afetados. É mais comum no Norte da Europa e manifesta-se mais em caucasianos, habitualmente entre os 15-40 anos de idade, afetando mais homens, na razão de 2:1, tendo uma prevalência de cerca de 1,2 por 100 000 indivíduos. Os sintomas de prurido intenso, ardor ou sensação de queimadura frequentemente precedem o aparecimento das lesões cutâneas em 8 a 12 horas. O envolvimento do intestino delgado é geralmente assintomático e apenas cerca de 20 % dos indivíduos com DH têm sintomas gastrointestinais de doença celíaca (DC) (FARINHA *et al*., 2018).

O diagnóstico de DH é estabelecido através da clínica, da histologia cutânea e da sorologia

(anticorpos anti- transglutaminase tecidular e antiendomísio da classe IgA)7. As características histológicas típicas das lesões da pele são o aparecimento de bolhas ou vesículas na junção dermoepidérmica e a acumulação de neutrófilos e também eosinófilos nas zonas papilares na biopsia da lesão cutânea. A existência de depósitos de IgA na junção dermoepidérmica na imunofluorescência direta (IFD) é considerada o gold standard para o diagnóstico de DH. Relativamente à serologia, são quantificados os anticorpos tTGA (anti-transglutaminase) e EMA (antiendomísio) da classe IgA, estando estes presentes na DH e DC. Estes anticorpos estão geralmente ausentes em doentes com dieta livre de glúten e, portanto, representam um marcador do cumprimento da dieta em doentes com DC e DH. A biopsia intestinal na DH mostra alterações idênticas às da DC, mas predominam lesões mais ligeiras e com diferente distribuição, como a existência de um padrão infiltrativo subtil com atrofia parcial ou sem atrofia das vilosidades. Sabe-se que pelo menos 80 % dos indivíduos com DH apresentam algum grau de alterações histológicas no intestino delgado (FARINHA *et al*., 2018).

Uma vez o diagnóstico confirmado, deve iniciar uma rigorosa dieta livre de glúten (DLG), sendo esta considerada a base do tratamento da DH e devendo ser mantida para toda a vida. Ocorre reversão das lesões cutâneas, mas a recuperação pode ser lenta, podendo demorar até cerca de 2 anos após a DLG para o completo desaparecimento. A DLG reverte mais rapidamente os sintomas gastrointestinais. Com a reintrodução do glúten, os depósitos dos anticorpos IgA podem reaparecer na junção dermoepidérmica dentro de 12 semanas, assim como as lesões cutâneas (FARINHA *et al*., 2018).

Não existem medicamentos curativos disponíveis para o tratamento da DH, mas vários podem ser prescritos para um alívio dos sintomas. Concomitantemente com a DLG podem também ser usados no início do tratamento fármacos imunossupressores, como a dapsona, que auxilia na rápida resolução do prurido e das erupções cutâneas. Outros fármacos imunossupressores, como a sulfasalazina e os corticosteroides podem ser utilizados (FARINHA *et al*., 2018).

Epidermólise Bolhosa Adquirida

Epidermólise bolhosa adquirida (EBA) é dermatose autoimune rara e desencadeada por autoanticorpos contra o colágeno VII, principal componente das fibrilas de ancoragem do epitélio estratificado escamoso. A resultante perda da adesão dermoepidérmica pode se manifestar com leve fragilidade cutânea a estenose mucosa grave (MIYAMOTO *et al*., 2022).

A EBA se caracteriza pela presença de bolhas tensas, erosões e fragilidade cutânea. Por terem origem na parte inferior da zona da membrana basal, as bolhas são geralmente bastante tensas e costumam durar vários dias. Podem ter conteúdo límpido ou hemorrágico. A presença de milia após a reepitelizacão das lesões é achado frequente em todas as formas de EBA, e seu encontro é relevante para a inclusão dessa possibilidade diagnostica, que será confirmada ou excluída pela correlação clínico-histopatológica-laboratorial. A EBA apresenta duas formas clínicas principais: inflamatória e mecanobolhosa (clássica ou não inflamatória). A forma inflamatória é a mais frequente (MIYAMOTO *et al*., 2022).

EBA Mecanobolhosa/Clássica/Não Inflamatória

Na forma mecanobolhosa da EBA a fragilidade cutânea e as lesões vesicobolhosas ocorrem em áreas mais sujeitas a pressão e trauma, principalmente as faces extensoras de regiões acrais (mãos, pés, cotovelos, joelhos, região

pré-tibial). As lesões habitualmente surgem sobre pele normal, sem edema ou eritema. Surgem logo, ou no máximo algumas horas após traumatismos na pele, que podem ser mínimos. Lesões mucosas são frequentes. Outra característica clínica dessa forma é que, durante a evolução, podem surgir milia, cicatrizes atróficas, hiper ou hipopigmentação, distrofia e perda das unhas, alopecia cicatricial, contraturas digitais e estenose do esôfago (MIYAMOTO *et al*., 2022).

EBA Inflamatória

Na forma inflamatória ocorrem lesões em todo o tegumento, não apenas nas áreas mais sujeitas a traumatismos, e a fragilidade cutânea não é tão importante. Pode, portanto, assemelhar-se a outras dermatoses bolhosas autoimunes (DBA) subepidérmicas, tais como PB, PMM, dermatose bolhosa por IgA linear e penfigoide de *Brunsting-Perry*. O surgimento de cicatrizes e milia durante a evolução é menos frequente do que na EBA mecanobolhosa (MIYAMOTO *et al*., 2022).

Como a EBA apresenta características mucocutâneas polimórficas com gravidade variável, pode confundir-se com qualquer outra dermatose bolhosa autoimune subepidérmica como PB, PMM, doença bolhosa por IgA linear e lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (LESB). O diagnóstico baseia-se não somente na correlação clínico-patológica, mas também requer a demonstração da presença de autoanticorpos IgG in situ e/ou circulantes contra o colágeno VII (MIYAMOTO *et al*., 2022).

O tratamento da EBA tem por objetivo controlar a atividade da doença e prevenir recorrências e sequelas permanentes. O controle da doença é definido como cessação do surgi- mento de novas lesões e cicatrização das preexistentes. É crucial avaliar o grau de comprometimento mucocutâneo, a presença de sequelas, a idade do paciente e as comorbidades para determinar a escolha terapêutica. A prevenção de novas lesões envolve a educação do paciente para: (1) evitar danos utilizando roupas com tecido suave e curativos não aderentes, (2) realização de limpeza adequada das lesões com água e sabonete, (3) interromper a ingestão de alimentos que possam provocar traumas adicionais à mucosa oral durante a mastigação e deglutição, como bebidas quentes e produtos ácidos, ásperos/crocantes, (4) aderir ao tratamento proposto e às visitas de acompanhamento para realização de ajustes precoces da terapia se necessário. Reavaliação frequente do comprometimento mucoso por equipe multidisciplinar especializada é também importante para o diagnóstico precoce de novas lesões, prevenção da formação de cicatrizes e introdução do tratamento adequado. Sequelas podem necessitar de tratamento cirúrgico incluindo plástica ocular, remoção de sinéquia nasal, uretral e ginecológica, dilatação esofágica ou gastrostomia se houver formação de estenose grave e traqueostomia em caso de comprometimento laríngeo com redução do lúmen e obstrução da via aérea (MIYAMOTO *et al*., 2022).

Em virtude da raridade dessa dermatose bolhosa autoimune e manifestação clínica diversa, faltam estudos controlados randomizados a respeito do tratamento da EBA. As recomendações atuais baseiam-se em relatos e séries de casos, bem como na opinião de especialistas reunidos em consensos e diretrizes nacionais e internacionais. A maioria sugere que o tratamento de escolha deve ser programado de acordo com a gravidade da doença, que pode ser objetivamente avaliada pelo Índice de Área de Doença do Penfigoide Bolhoso (Bullous Pemphigoid Disease Area Index - BPDAI) ou subjetivamente pelo grau de comprometimento

mucoso e risco de sequelas e limitações funcionais de longo prazo. Assim, manifestações leves exclusivamente cutâneas poderiam ser tratadas com corticosteroides sistêmicos e imunomoduladores, enquanto o comprometimento ocular, laríngeo, esofageano e uretral requer o uso de corticoterapia associada a imunossupressores e/ou RTX e IVIg para o controle da doença (MIYAMOTO *et al*., 2022).

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O LES é uma doença autoimune crônica de causa desconhecida que acomete vários órgãos, sobretudo a pele. A doença é mais comum em áreas urbanas com morbidade e mortalidade significativas. Sexo feminino em idade fértil apresenta maior prevalência (BOLOGNIA, 2015; CHAKRAVARTY, 2007). É importante ressaltar que as manifestações no sexo feminino são diferentes das que ocorrem no sexo masculino, o que pode ser atribuído aos fatores hormonais (BOLOGNIA, 2015; GILBERT, 2014). O início da doença ocorre entre 16 e 55 anos (BOLOGNIA, 2015; ROTHFIELD, 1981). A extensão e grau de atividade da doença varia conforme o país e grupo étnico do paciente (BOLOGNA, 2015; PONS-ESTEL *et al*., 2004).

Homens tendem a apresentar maior frequência de doença renal, manifestações cutâneas, citopenias, serosite, envolvimento neurológico, trombose, doença cardiovascular, hipertensão e vasculites. Em contrapartida, o fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade e ulceração de mucosas são mais comuns nas mulheres (BOLOGNIA, 2015; LU LJ *et al.*, 2009).

A etiologia do LES permanece desconhecida e de origem multifatorial. Sua patogenia envolve fatores genéticos e ambientais, como radiação ultravioleta (UV), medicamentos e vírus. (BOLOGNIA, 2015). Essa interação desencadeia cascata inflamatória complexa de citocina, quimiocina e respostas inflamatórias celulares. A reação tecidual ocorre por dano às células epidérmicas basais e infiltrado linfocítico. Envolve ativação de queratinócitos, células endoteliais, interferons do tipo I, acompanhada de recrutamento e ativação de células T citotóxicas CD4+ e CD8+, apresentando dano aos queratinócitos como resultado. Os autoanticorpos anti-Ro e anti-La são os mais frequentemente acometidos (BOLOGNIA, 2015; VLAHAKOS *et al*., 1992). As manifestações clínicas têm relação com a formação de anticorpos e criação de complexos imunes, os quais são detectados na junção dermo-epidérmica, no plexo coroide, no pericárdio e na cavidade pleural (BOLOGNIA, 2015; VLAHAKOS *et al*., 1992).

As lesões cutâneas estão relacionadas principalmente à exposição à luz ultravioleta (UV), que desencadeia a produção de citocinas e quimiocinas pelos queratinócitos e ativação de células endoteliais, iniciando resposta imunológica (BOLOGNIA, 2015; GOLAN *et al*., 1992) A apresentação cutânea do lúpus é subdividido em: agudo, subagudo e crônico.

O lúpus eritematoso cutâneo agudo apresenta-se como erupção facial localizada, conhecida pelo seu formato em borboleta, pois acomete a região malar (bochechas e ponta do nariz). A pele acometida apresenta rubor, eritema e edema de forma transitória. Em peles de fototipo mais alto, pode haver hiper ou hipopigmentação pós-inflamatória. Assim, pode-se dizer que a forma aguda é uma erupção maculopapular eritematosa morbiliforme que acomete sobretudo as áreas expostas ao sol, como superfície extensora dos membros superiores e dorso das mãos. É possível notar que as regiões interfalangeanas não são acometidas, o que difere o quadro da dermatomiosite. O subtipo agudo pode anteceder os demais sintomas de LES em meses ou anos (BOLOGNIA, 2015; YILDIRIM *et al*., 2013).

O lúpus eritematoso cutâneo subagudo está associado diretamente ao LES, entretanto menos de 15% dos portadores do subtipo subagudo apresentam manifestações graves da forma sistêmica. Pode ser ocasionado a partir da exposição a medicamentos, tais como antihipertensivos, hipolipemiantes, inibidores da bomba de próton, antifúngicos. A forma subaguda inicia como pequenas pápulas eritematosas e escamosas, que evoluem para placas papuloescamosas ou anulares, as quais tendem a coalescer. Os locais mais comuns de serem acometidos são ombros, antebraços, pescoço e parte superior do tronco. A face tende a ser poupada. A despigmentação é uma característica comum, podendo ser diagnóstico diferencial de vitiligo. (BOLOGNIA, 2015; STAVROPOULOS *et al*., 2008).

O lúpus eritematoso cutâneo crônico é dividido conforme suas apresentações, sendo a mais comum a forma discoide. As demais formas de apresentação são: lúpus túmido, paniculite lúpica e lúpus pérnio. Estima-se que 15 a 30% dos pacientes com LES desenvolvem a forma discoide. Apresenta-se como placas eritematosas e descamativas a partir de obstrução folicular. As placas são geradas por inflamação ativa, que ao evoluírem, criam cicatrizes com depressão central, atrofia, telangiectasia, hiper ou hipopigmentação. As lesões ativas tendem a ser endurecidas à palpação. Acomete sobretudo a face, pescoço e couro cabeludo, além dos pavilhões auriculares, sendo menos comum na parte superior do tronco. Também, pode haver lesões em áreas de mucosa, como lábios, região nasal e genital, conjuntivas. A variante discoide hipertrófica caracteriza-se por placas verrucosas hiperqueratóticas. Como diagnósticos diferenciais da forma discoide, pode-se citar tinea facial, sarcoidose, leishmaniose cutânea. (BOLOGNIA, 2015; CHONG *et al*., 2012; ELMAN *et al*., 2020; MEROLA *et al*., 2013). Já o lúpus túmido é caracterizado por lesões endurecidas e eritematosas na face, como se fossem urticárias, que é seu principal diagnóstico diferencial. A paniculite lúpica é formada por placas endurecidas que evoluem para áreas de depressão deformantes, acometendo face, membros superiores, porção superior do tronco. Alguns pacientes podem apresentar lesões discóides sobrejacentes à paniculite.

O lúpus eritematoso neonatal ocorre em crianças com mães portadoras de autoanticorpos anti-Ro. Apresentação clínica semelhante a do lúpus cutâneo subagudo a partir de placas escamosas. Bloqueio cardíaco congênito, doença hepatobiliar e trombocitopenia são os principais achados extracutâneos (BOLOGNIA, 2015).

A abordagem terapêutica é influenciada pelo tipo de apresentação cutânea do lúpus. Recomenda-se fotoproteção e uso de protetores solares a todos os pacientes. A terapia de primeira linha inclui: corticosteróides tópicos e/ou intralesionais e antimaláricos sistêmicos. O metotrexato pode ser uma opção em pacientes com artrite associada (BOLOGNIA, 2015; CHASSET *et al*., 2017).

Líquen Escleroso

O líquen escleroso é uma manifestação cutânea inflamatória progressiva, que se caracteriza pela presença de atrofia esbranquiçada, principalmente na região anogenital. Pode estar associada com prurido intenso, dor e pode levar ao comprometimento funcional quando localizada na região genital, com fimose peniana ou atrofia vulvar com fusão da linha média. Quando manifestado em diferentes regiões, como tronco e pescoço, não costumam apresentar sintomas associados nas fases iniciais, exceto na cavidade oral, onde pode haver pápulas branco azuladas (BOLOGNIA, 2015).

Podemos observar, em casos mais avançados, telangiectasia ou tamponamento folicular, além de uma área de conexão achatada entre a epiderme e a derme, o

que resulta em bolhas possivelmente hemorrágicas (BOLOGNIA, 2015).

Sua etiologia é multifatorial, podendo estar associada a doenças autoimunes, como alopecia, vitiligo, distúrbios da tireoide e diabetes mellitus. Um estudo realizado com 359 mulheres portadoras de líquen escleroso revelou que 21,5% tinham uma ou mais doenças relacionadas à autoimunidade. (LEIS *et al*., 2022; THOMAS *et al*., 1988). Além disso, a presença de autoanticorpos IgG contra a proteína ECM-1 da matriz extracelular e contra o colágeno XVII, reforçam a hipótese de autoimunidade como causa da doença, por serem encontrados em 80% dos pacientes com líquen escleroso (RAVITTI *et al*., 2018).

A histologia do líquen escleroso é bastante específica, pois observamos coloração pálida representando o colágeno dérmico homogeneizado e edema, relacionado com infiltrados linfócitos em banda, bem como a perda das fibras elásticas no local. Quando avaliamos a patologia de uma lesão tardia, pode apresentar afinamento da epiderme, hialinização e esclerose da derme papilar, telangiectasia, além dos achados da lesão iniciais (BOLOGNIA, 2015).

A ausência de sintomatologia em alguns casos dificulta o diagnóstico clínico, tornando a biópsia uma alternativa importante para o início do tratamento (LEIS *et al*., 2022). Para uma terapia significativa, são indicados corticoides tópicos e um prolongado acompanhamento, visto que a doença é intratável (DAS *et al*., 2024)

Alopecia Areata

A alopecia areata (AA) é uma doença autoimune que tem como alvo os folículos pilosos na fase anágena e causa alopecia não cicatricial. Geralmente, a alopecia se manifesta antes dos 40 anos, sem predileção por sexo ou etnia. O risco de desenvolvimento de alopecia ao longo da vida é estimado em 2%. Em um inquérito feito pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, a alopecia foi responsável por 1,2% de todos os atendimentos dermatológicos. Entre as causas de queda de cabelos, foi apenas menos frequente do que a alopecia androgenética e o eflúvio telógeno (RAMOS *et al*., 2020).

A maioria dos estudos que subsidiam os tratamentos para alopecia não apresenta alto nível de evidência científica. O objetivo deste trabalho é orientar o tratamento e o seguimento do paciente com alopecia com base nas recomendações de um grupo de *experts* brasileiros (RAMOS *et al*., 2020).

De acordo com a extensão e topografia de acometimento, a alopecia é clinicamente classificada em diferentes padrões: alopecia e placas, alopecia total, alopecia universal, alopecia ofiasica, alopecia ofiasica invertida, alopedia difusa, alopecia difusa aguda e total. Com o intuito de definir os diversos tipos de tratamento para cada paciente, neste consenso foi considerada doença extensa aquela que afeta mais de 50% do couro cabeludo ou aquela com acometimento de mais de 25% do couro cabeludo e rápida evolução ou com alto impacto na qualidade de vida do paciente (RAMOS *et al*., 2020).

Alopecia é uma doença crônica de curso imprevisível. É possível ocorrer remissão espontânea, bem como evoluir para formas não responsivas aos tratamentos. Cerca de 50% dos pacientes com alopecia apresentam repilacão espontânea nos primeiros seis meses e 70% apresentam repilacão no primeiro ano, embora possa recorrer meses ou anos após a remissão. As formas extensas da doença geralmente não respondem bem ao tratamento. Cerca de 7% dos pacientes evoluem para os subtipos de alopecia total (AT) ou alopecia universal (AU). As taxas de recuperação em longo prazo da AT e AU são menores do que 10%. Os pacientes com subtipo

‘‘difuso agudo e total’’ tem prognóstico favorável, independentemente do tratamento. Neste consenso, considerou-se episódio agudo aquele com até seis meses de duração e episódio crônico aquele com duração superior a seis meses. Não se sabe se o tratamento rápido do episódio agudo diminui a chance de desenvolvimento de doença crônica. A presença de sinais de atividade auxilia na decisão terapêutica. O tempo de intervalo entre os episódios é imprevisível e eles podem, até mesmo, não voltar a ocorrer. Não é recomendado tratamento de manutenção permanente para prevenir recaídas (RAMOS *et al*., 2020).

O diagnóstico da AA é feito com base na avaliação clínica e dermatoscópica; o exame anatomopatológico pode ser feito nos casos duvidosos. Não é obrigatória a realização de exames complementares. A depender da suspeita clínica, podem ser requisitados: hemograma, glicemia de jejum, FAN, VDRL, TSH, T4 livre, anti-TPO, antitireglobulina, 25- OH vitamina D, vitamina B12, zinco, ferritina e proteína C-reativa (RAMOS *et al*., 2020). O tratamento da alopecia areata é sintomático e não altera o prognóstico da doença, tornando-se sempre importante a consideração do risco/benefício dos tratamentos sistêmicos e dos fatores prognósticos. O período mínimo para avaliação de qualquer tratamento é de três meses (RIVITTI *et al*., 2005).

CONCLUSÃO

Os doentes com doenças autoimunes têm um fenômeno autoimune que resulta na produção de anticorpos contra diversos antígenos encontrados em todos os componentes celulares (nucleares, citoplasmáticos e de moléculas da membrana celular). A acurácia do diagnóstico depende da avaliação de quatro parâmetros: clínico, histopatológico, IFD e reações sorológicas. Apesar de extremamente úteis, a utilização de testes sorológicos, isoladamente, não substitui a de outros parâmetros. A crescente evolução do conhecimento da patogênese destas doenças tem aberto um novo leque de oportunidades para novos conceitos e posturas, empreendidos no diagnóstico e classificação das doenças, proporcionando maior uniformização nas estratégias terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUM, S.; SAKKA, N.; ARTSI, O.; TRAU, H.; BARZILAI, A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmun Rev, v. 13, p. 482-9, 2014. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.047.

BERNARD, P.; ANTONICELLI, F. Bullous pemphigoid: A review of its diagnosis, associations and treatment. Am J Clin Dermatol, v. 18, p. 513-528, 2017. doi: 10.1007/s40257-017-0264-2.

BOLOGNIA, JEAN L. Dermatologia / Jean L. Bolognia, Joseph L. Jorizzo, Julie V. Schaffer. Organização Célia Luiza Petersen Vitello Kalil; tradução Adriana de Carvalho Corrêa … [*et al.*]. - 3. ed. -Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

CHAKRAVARTY, E. F.; BUSH, T. M.; MANZI, S.; CLARKE, A. E.; WARD, M. M. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. Arthritis Rheum, v. 56, p. 2092-4, 2007. doi: 10.1002/art.22641.

CHONG, B. F.; SONG, J.; OLSEN, N. J. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol, v. 166, p. 29-35, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10610.x.

COSTA, ANDERSON LUIZ PENA; SILVA-JÚNIOR, ANTONIO CARLOS SOUZA; PINHEIRO, ADENILSON LOBATO. Fatores associados a etiologia e patogênese das doenças autoimunes. Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 48, p. 92-106, 2019.

DI ZENZO, G.; MARAZZA, G.; BORRADORI, L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. Adv Dermatol, v. 23, p. 257-88, 2007. doi: 10.1016/j.yadr.2007.07.013.

ELMAN, S. A.; JOYCE, C.; COSTENBADER, K. H.; MEROLA, J. F. Time to progression from discoid lupus erythematosus to systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. Clin Exp Dermatol, v. 45, p. 89-91, 2020. doi: 10.1111/ced.14014.

FARINHA, SOFIA *et al*. Dermatite herpetiforme. Caso clínico. Rev Port Imunoalergologia, v. 26, p. 127-131, 2018.

GILBERT, E. L.; RYAN, M. J. Estrogen in cardiovascular disease during systemic lupus erythematosus. Clin Ther, v. 36, p. 1901-1912, 2014. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.021.

GOLAN, T. D.; ELKON, K. B.; GHARAVI, A. E.; KRUEGER, J. G. Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. J Clin Invest, v. 90, p. 1067-76, 1992. doi: 10.1172/JCI115922.

JOLY, P.; LITROWSKI, N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clin Dermatol, v. 29, p. 432-6, 2011. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.013.

KASPERKIEWICZ, M.; ZILLIKENS, D.; SCHMIDT, E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Autoimmunity, v. 45, p. 55-70, 2012. doi: 10.3109/08916934.2011.606447.

LEAL, JULIANA MARTINS *et al*. Manifestações cutâneas associadas a doenças sistêmicas–Parte II. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 96, p. 672-687, 2021.

LE JAN, S.; PLÉE, J.; VALLERAND, D.; DUPONT, A.; DELANEZ, E.; DURLACH, A.; JACKSON, P. L.; EDWIN BLALOCK, J.; BERNARD, P.; ANTONICELLI, F. Innate immune cell-produced IL-17 sustains inflammation in bullous pemphigoid. J Invest Dermatol, v. 134, p. 2908-2917, 2014. doi: 10.1038/jid.2014.263.

LU, L. J.; WALLACE, D. J.; ISHIMORI, M. L.; Scofield, R. H.; Weisman, M. H. Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. Lupus, v. 19, p. 119-29, 2010. doi: 10.1177/0961203309345755.

MEYER, N.; MISERY, L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. Autoimmun Rev, v. 9, p. A379-82, 2010. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.009.

MEROLA, J. F.; PRYSTOWSKY, S. D.; IVERSEN, C.; GOMEZ-PUERTA, J. A.; NORTON, T.; TSAO, P.; MASSAROTTI, E.; SCHUR, P.; BERMAS, B.; COSTENBADER, K. H. Association of discoid lupus erythematosus with other clinical manifestations among patients with systemic lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol, v. 69, p. 19-24, 2013. doi: 10.1016/j.jaad.2013.02.010.

MIHAI, S.; SITARU, C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Cell Mol Med, v. 11, p. 462-81, 2007. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00033.x.

MIYAMOTO, DENISE *et al*. Epidermólise bolhosa adquirida. Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese), v. 97, p. 409-423, 2022. doi: 10.1016/j.abd.2021.06.014.

PONS-ESTEL, B. A.; CATOGGIO, L. J.; CARDIEL, M. H.; SORIANO, E. R.; GENTILETTI, S.; VILLA, A. R.; ABADI, I.; CAEIRO, F.; ALVARELLOS, A.; ALARCÓN-SEGOVIA, D.; Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine (Baltimore), v. 83, p. 1-17, 2004. doi: 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2.

RAMOS, PAULO MÜLLER *et al*. Consenso sobre tratamento da alopecia areata− Sociedade Brasileira de Dermatologia. Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese), v. 95, p. 39-52, 2020. doi: 10.1016/j.abd.2019.12.001.

RIVITTI, EVANDRO A. Alopecia areata: revisão e atualização. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 80, p. 57-68, 2005.

ROTHFIELD, N. Clinical features of systemic lupus erythematos. In: Kelly, W. N.; Harris, E. D.; Ruddy, S.; Sledge, C. B., editors. Textbook of Rheumatology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1981. pp. 1101–24.

SCHMIDT, E.; DELLA TORRE, R.; BORRADORI, L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. Dermatol Clin, v. 29.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 10

TERAPIA DA DERMATITE ATÓPICA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

LÍGIA BELLO GABRIEL[1]

1. Discente – Medicina na Universidade Unicesumar

Palavras-chave: *Dermatite Atópica; Hidratação; Tratamento*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.10

EDITORA PASTEUR

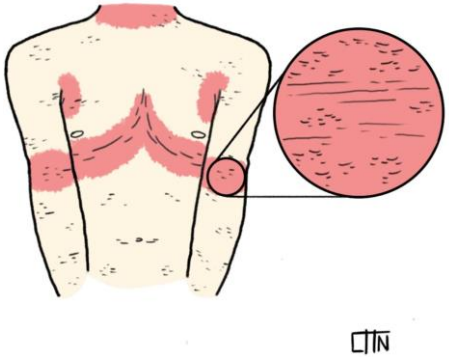
INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea, de causas múltiplas, como: fatores ambientais, genéticos, imunológicos e alterações na constituição cutânea. E eleva a perda de água transepidémica (PTEA), causando desidratação, prurido e inflamação (AFONSO, 2017).

A gravidade da DA pode ser avaliada pelo exame físico e quantificada através do escore de sintomas denominado SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), avaliando sintomas objetivos da doença como extensão e gravidade, e subjetivos como prurido, comprometimento do sono, eritema, papulação, crostas, escoriações, liquenificação (CASTRO, 2006).

A DA é caracterizada por lesões eczematosas **(Figura 10.1)**, lesões maculopapulares eritematosas ou vesiculares, com descamação, acompanhadas de ressecamento, crostas e liquenificação, propiciando infecções, a mais comum seria por *Staphyilococcus aureus*, correspondendo a 80% dos casos, agravando o desconforto e as lesões (CARDOSO, 2014).

Figura 10.1 Eczema agudo em adultos



Araújo *et al*. (2021), junto com a sociedade brasileira de dermatologia, estabeleceram os critérios diagnósticos para a DA, classificando em critérios menores e maiores **(Tabela 10.1)**. Necessitando de 3 critérios menores e 3 maiores, para realizar o diagnóstico, tendo uma boa especificidade diagnóstica a partir deles.

Tabela 10.1 Características diagnósticas para dermatite atópica (ARAÚJO *et al*. 2021)

Critérios Maiores	Critérios Menores
Prurido	Xerose cutânea
Morfologia e distribuição típicas: **- Liquenificação por flexão ou linearidade em adultos;** **- Envolvimento facial e extensor em bebês e crianças.**	Ictiose / queratose pilar / queilite
Dermatites crônicas ou recidivas crônicas	Reatividade imediata ao teste cutâneo
História familiar ou pessoal de atopias ou alergias, como asma, rinite alérgica, e dermatites atópicas.	Elevados níveis de IgE
	Tendência a infecções cutâneas por S. aureus e Herpes simplex
	Tendência de dermatite inespecífica em mãos e pés com hiperlinearidade
	Dobra infraorbital de Dennie-morgan (linha acentuada na pálpebra inferior)

	Conjuntivite recorrente, ceratocone, catarata anterior subcapsular e escurecimento orbital
	Palidez facial e eritema facial
	Pitiríase Alba
	Coceira ao suar e intolerância a lã
	Intolerância alimentar
	Curso da doença influenciado por fatores emocionais e ambientais

A inflamação é um fator importante, pois de 55% a 90% das pessoas com DA possuem altos níveis séricos de imunoglobulinas da classe E (IgE) (SANTOS, 2016).

A DA é uma doença com muitas recidivas, mesmo com tratamento de longo prazo nos casos crônicos. Geralmente os pacientes têm histórico familiar de alergias cutâneas e respiratórias. Tudo isso se relaciona a uma super reatividade cutânea perante um fator irritativo ambiental, genético e psicossomático (CARVALHO, 2020).

Para manter a integridade da pele existem tratamentos específicos, farmacológicos ou não. A terapêutica farmacológica é feita de forma tópica ou sistêmica, conforme a gravidade (SIDBURY, 2014).

Na terapia não farmacológica a hidratação da pele é primordial, estabiliza a barreira epidérmica, mantendo sua integridade. Os hidratantes podem proporcionar água e lipídeos, fazendo uma barreira oclusiva na pele, diminuindo os sintomas como o prurido. Banhos devem ser mornos, uma vez ao dia, com duração de 5 a 10 minutos, favorecendo a remoção da crosta serosa, e para não perder a hidratação, aplicar o hidratante logo depois. Quando está em períodos agudos da DA, banhos de imersão são uma boa escolha (CARVALHO, 2017).

No tratamento farmacológico, os glicocorticosteróides tópicos são usados para diminuir a inflamação local, pois diminuem a transcrição de citocinas pró-inflamatórias. Já outros anti-inflamatórios, como os anti-histamínicos, são usados especificamente para aliviar o prurido. Outro tratamento são os inibidores de calcineurina, que é um fator de transcrição de interleucinas, e com sua inibição ocorre a diminuição da inflamação. Como a administração é tópica observa-se melhora do quadro alérgico, sem diminuição da função imune, por isso eles se demonstraram mais benéficos em lesões faciais e em pacientes pediátricos do que os glicocorticosteróides orais (GONÇALVES, 2020).

O tratamento antibacteriano deve ser adotado quando existe a manifestação de uma grande colonização por S. aureus, podendo ser usada de forma tópica, oral e intravenosa (SILVA, 2020).

METODO

A presente pesquisa trata-se de um estudo descritivo, fazendo uma revisão integrativa sobre dermatite atópica e seus tratamentos. Os artigos selecionados foram publicados nos últimos 10 anos, nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa nas bases de dados: SciELO, LILACS e UptoDate.

Os descritores utilizados foram: dermatite atópica; tratamentos; hidratação.

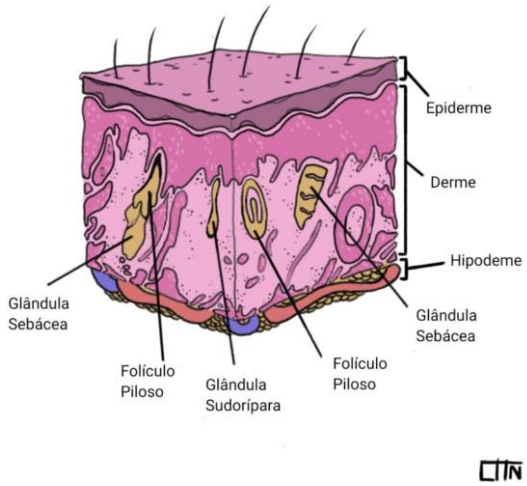
Foram encontrados 66 resultados na base de dados SciELO, selecionados 20 artigos pelo título, 15 após leitura do resumo e 10 após a leitura integral. No UpToDate foram encontrados 150 resultados, 12 selecionados pelo título e 9 após leitura integral. Encontrou-se 488 resultados no LILACS, 8 artigos foram selecionados pelo título, 5 foram selecionados pelo resumo e 3 selecionados após leitura integral. Assim 22 artigos foram utilizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pele

O maior órgão humano é a pele, quando dentro da normalidade, é colonizada por bactérias e fungos que formam uma barreira contra micro-organismos oportunistas. A pele é uma barreira física de imunidade, impede a perda de água e eletrólitos e regula a temperatura corporal. Organizada em 3 camadas, a epiderme, mais externa, é feita de epitélio estrati?

Figura 10.2 Desenho esquemático da pele fina



A barreira cutânea é construída pelo estrato córneo, permeável a íons, como o cálcio que ativa as peptidases, convertendo profilagrina em filagrina, mantendo a integridade da epiderme, agregando a queratina a outras proteínas nas camadas superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo (ADOOR, 2010).

Os lipídeos extracelulares são importantes porque eles se ligam ao invólucro corneificado gerado pela degeneração do núcleo celular, essas células anucleadas ficam achatadas e alinhadas em paralelo com a queratina, isso ocorre quando as proteínas precursoras são adicionadas a queratina. A camada granulosa fornece corpos lamelares, ajudando na matriz lipídica com os corneócitos (ADOOR, 2010).

Epidemiologia da DA

A DA resulta de uma interação entre fatores ambientais e genéticos. É uma doença inflamatória de curso crônico que evolui em surtos, com recidivas, apresentando lesões maculopapulares eritematosas e com vesículas, alto índice de ressecamento, favorecendo a descamação, crostas e liquenificação (AFONSO, 2017).

No mundo a DA acomete 20% das crianças e 3% dos adultos e no Brasil a prevalência da DA é de 13% entre crianças e adolescentes, sendo 7,3% crianças de 6 a 7 anos e 5,3% adolescentes de 13 e 14 anos (SILVA, 2017). 90% do início dos sintomas ocorre nos 5 primeiros anos de vida, 60% até primeiro ano e 30% do primeiro ao quinto ano, e 40% dos casos que iniciam na infância persiste na vida adulta (DA COSTA SILVA, 2020). O desenvolvimento da patologia é precoce porque a pele ainda não é completamente desenvolvida, tornando-se mais permeável e sensível, isso é explicado por que até os 2 anos de idade o estrato córneo é composto por 70% a 80% da densidade normal de um adulto (SANTOS, 2021).

Analisando os dados é perceptível que a DA diminui a incidência com o aumento da idade, mas a incidência tem aumentado entre 2 a 3 vezes no mundo, por isso não é incomum encontrar casos de DA em adultos (AFONSO, 2017).

A mutação genética não é o suficiente para causar a manifestação clínica da DA, pois outros fatores também estão envolvidos, como alterações na barreira epidérmica, e fatores ambientais (HOWE, 2022).

Classificação e Quadro Clínico da DA

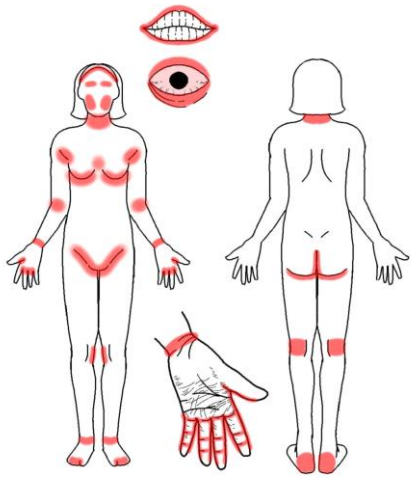
A DA pode ser classificada como leve, moderada ou grave. A classificação é feita com base no acometimento das atividades cotidianas, sono e bem-estar psicossocial, proposto pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados do Reino Unido. O paciente enquadrado no estágio leve possui a pele ressecada e coceira menos regular, sem ou com áreas menores de rubor, com impacto menor na vida cotidiana. O moderado possui pele ressecada, coceira frequente, rubor com escoriações e maior densidade cutânea, acometendo moderadamente o bem-estar e cotidiano, com sono perturbado constantemente. Já no caso grave a pele é ressecada generalizadamente, a coceira é incessante, há alteração de pigmentação, rubor, escoriações, aumento da densidade cutânea e rachaduras, limitando e atrapalhando a vida cotidiana, o bem-estar psicossocial e atrapalhando a qualidade do sono (HOWE, 2022).

A maioria desses pacientes tem a tríade atópica: dermatite, rinite e asma. Cerca de 70% dos pacientes possuem histórico familiar de atopias (STOKES, 2022).

A DA na idade adulta tem características mais severas, com prevalência em idosos, com eritrodermia exacerbada com prurido, necessitando diferenciar das dermatites de contato e infecções fúngicas, implementando tratamentos mais efetivos (FAZIO, 2021).

As regiões mais acometidas **(Figura 10.3)** geralmente são em face, sem acometer a região central, já em adultos e crianças as regiões de dobras como joelhos e cotovelos são as mais. No corpo feminino as regiões mais acometidas são as das mamas, mamilos, regiões de dobras, punhos, interior de dedos de mãos e pés, região axilar, em nádegas, tornozelos, nuca, em bochechas, sobrancelha com rarefação dos pelos, linha do couro cabeludo, região poplítea, hiperlinearidade de mãos demonstrando o ressecamento mesmo em fase de remissão, boca com rachaduras, claro ressecamento e também hiperlinearidade, eczema em comissura labial, dupla prega infrapalpebral, com escurecimento periorbital, edema em pálpebras, ressecamento conjuntival gerando a conjuntivite atópica.

Figura 10.3 Representação das regiões que são acometidas com mais frequência



As lesões são características conforme a idade dos pacientes **(Tabela 10.2),** principalmente pelo padrão de distribuição, mas em todos os casos, existe o prurido intenso, lesões eczemáticas e de evolução crônica.

Tabela 10.2 Localização corporal e características histológicas perante cada idade (Autoria própria baseada em AFONSO 2017; ANTUNES, *et al*. 2017; HOWE, *et al*, 2022)

Crianças <2 anos de idade	Lesões cutâneas profundamente recortadas, eritema severo, edema, escoriações, exsudato seroso, pápulas edematosas e placas com crosta.

	Localização: couro cabeludo, face, bochechas, tronco e zona da fralda.
Infância de 2 a 12 anos	Lesões mais definidas, eritema pálido, xerose, maior cronicidade. Pele mais espessa pela fricção por causa do prurido intenso. Lesões agudas com mais liquenificação. Localização: e região periorificiais da face ante-cubital e fossa poplítea. Xerose em punhos e mãos.
Adolescentes e adultos	Lesões de padrão mais difuso Localização: mãos, pescoço, couro cabeludo e áreas flexurais, zona periorbital.

Fonte: Autoria própria baseada em AFONSO 2017; ANTUNES, *et al*. 2017; HOWE, WL, *et al*, 2022)

Um dos sinais clínicos é a hiperlinearidade, que seria o aumento das linhas na pele, principalmente nas palmas das mãos e solas dos pés. Já os tipos de lesão podem ser exsudativas agudas ou crônicas, a primeira tem um aumento da densidade da epiderme, vesículas ou bolhas, edema e infiltrado linfocitário. Nas lesões crônicas a epiderme se encontra hiperplástica, e estrato córneo mais grosseiro pela hiperqueratose (ANTUNES, 2017).

Fisiopatologia

A epiderme está estruturada anormalmente pela produção de proteínas por causa de mutações genéticas na proteína chave na barreira epidérmica. Os lipídios estão desorganizados pelo menor número de cadeias longas que possuem, já as ceramidas tem um aumento das cadeias muito longas e aumento dos ácidos graxos insaturados livres, além de uma diminuição na produção de profilagrina (HERTZ, 2020). Há uma maior PTEA, gerando uma desidratação, o que predispõem a um ambiente propício para a inflamação através da instalação de alergênicos e micro-organismos oportunistas, podendo gerar infecções sistêmicas. A microbiota fisiológica da pele é essencial, pois combate a disseminação de micro-organismos patogênicos, e sua composição depende dos locais do corpo (HOWE, 2022).

A xerose cutânea é uma consequência da redução da permeabilidade da pele, que fica mais suscetível às ações dos alérgenos ambientais. Assim eles são detidos pelos linfócitos Th1 e Th2, tanto que essas alterações estão presentes por todo estrato córneo, não só nas regiões acometidas pelas reações inflamatórias. Existe a diminuição das ceramidas 1 e 3 no estrato córneo, desbalanço arquitetural da matriz lipídica extracelular pelo alto nível da enzima destruidora de ceramidas glicosilceramida, em contrapartida a resposta imune é ativada pela expressão do fator de estimulação de colônia granulócitos-macrófagos (GM-CSF) nas células dendríticas da epiderme (ADDOR, 2010).

O ato de coçar ativa uma cascata de citocinas, transformando o processo inflamatório num ciclo vicioso, além de aumentar a produção da histamina, prostaglandinas, taquicininas e substância P (ADDOR, 2010).

As células de Langerhans estão na pele com feridas e na pele não lesada junto a IgE na superfície. Os linfócitos T, monócitos e macrófagos se infiltram de forma perivascular nas lesões agudas, sendo a maioria células de memória do tipo T ativadas com CD3, CD4, CD25 e o Receptor de Superfície Celular do Complexo Major de Histocompatibilidade, ou seja, os receptores de MHC. O infiltrado mononuclear na epiderme é constituído por células dendríticas com IgE na superfície (ALMEIDA, 2020).

A Dermatite atópica tem algumas características fisiopatológicas conhecidas, como a barreira epitelial e a proteína filagrina defeituo-

sas. Esse mecanismo defeituoso da barreira epitelial atua sobre o controle do deslocamento transcutâneo da água e diminui o combate a entrada de intermediários irritantes, microorganismos e alergênicos (HOWE, 2022). Qualquer desordem provoca inflamação, estimulando citocinas mediadoras de resposta imune inata e ativam células Th2 (ALMEIDA, 2020) com sensibilização de alérgenos e níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) e eosinofilia no sangue (GIAVINA-BIANCH, 2019). Um fator de risco o desenvolvimento de crises são os altos níveis séricos de IgE em crianças até os 6 anos de idade, e em adultos a IgE elevada é relacionada a eczema difuso (SPERGEL, 2022).

A DA é uma patologia bifásica, sendo a fase inicial ou aguda mediada pela hipersensibilidade imediata, que é a tipo I, com atuação marcante das células Th2 e a fase tardia ou crônica sendo a tipo IV, com maior atuação das Células Th1 (SIMON, 2016). Assim, há uma alteração na síntese de IgE (MESQUITA, 2013), o que favorece as infecções e a falha dos peptídeos antimicrobianos expressos na epiderme, como componentes do sistema imune inato, não sendo veloz e assertivo na proteção (SIMON, 2016).

Também há o desbalanço imune pela estimulação inadequada das células Th2 e uma manifestação exagerada das citocinas do tipo 2 (ILC2), formando um aumento de moléculas pró-inflamatórias, como as interleucinas 4 e 13, sendo a IL-13 o mediador com maior vínculo da patogenia da dermatite atópica, estimulando e mantendo a reação inflamatória, por causa das células linfóides inatas do grupo 2 (ILC2) que produzem mais IL-13, atuando mais nos tecidos periféricos. Mais uma característica do Th2 é a sua íntima relação com a barreira epidérmica e seu mecanismo causador de prurido. A IL-4 ocasiona um aumento do IgE, com produção e liberação de histamina mastocitária (GENELHU, 2021).

Na fase aguda o Th2 induz a captação de macrófagos e eosinófilos, fabricando IL-12 produzindo a resposta Th1, ou seja, misturando as respostas Th1 e Th2 em lesões crônicas. Outra característica atópica é a alta concentração das células de Langerhans, estas com maior atração pelo IgE que se acoplam a alérgenos, os apresentando para os linfócitos Th2 (MESQUITA, 2013). As proteínas tóxicas externas promovem a degranulação de eosinófilos, aumentando os mastócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias e histamina. Junto a isso existe a elevada produção de prostaglandina E2 (PGE2) pelos monócitos periféricos, importante no início da lesão da DA, reduzindo a fabricação de INF alfa pelas células T helper, resultando na resposta Th2.

Tratamento não Farmacológico

A terapia na DA visa melhorar a qualidade de vida, mitigando os sintomas pela restauração da barreira cutânea, combatendo a reação inflamatória e prurido. Os fatores exacerbantes devem ser evitados, como alimentos que foram notados alguma intolerância, roupas com tecidos mais suaves, cosméticos sem fragrâncias e pH semelhante a pele, lavar roupas com pouco sabão e preferencialmente líquido enxaguando de forma abundante, além do manejo do estresse emocional e ansiedade (AFONSO 2017).

O tratamento não farmacológico tem 3 bases: a retirada de fatores irritantes e desencadeantes, hidratação e controle da inflamação e do prurido. A primeira etapa do tratamento é a diminuição do uso de detergentes, sabões e vestimentas que aumentam a sudorese. Por isso é recomendável a utilização de sabões glicerinados, roupas de tecido de algodão e banhos rápidos e evitar água quente. Usar capas impermeáveis

em colchão, abolir os carpetes e bichos de pelúcia ajudam a reduzir a dissipação de aeroalérgenos. Hidratar a pele previne e controla a DA, por diminuir a perda de água transepidérmica. Mantendo a integridade da barreira epidérmica e a restaurando (GENELHU, 2021).

A principal via de tratamento é a prevenção, sendo a terapia não farmacológica, que é evitar potenciais causadores de alergia, tanto do ambiente como pólen, tabaco, pelo de animais, quanto alimentares. Prestar atenção nos cosméticos, roupas, alimentação, forma de lavar a roupa, perfumes (SILVA, 2017). Os emolientes hidratantes melhoram a barreira funcional da pele, tornando a manutenção da integridade cutânea com um custo menor. Melhorando a qualidade de vida, reduzindo sintomas, prevenindo possíveis infecções, sendo necessária sua utilização duas vezes ao dia e logo após o banho (HOWE, 2022).

Para entender a importância dos emolientes é preciso entender o PTEA. Ela demonstra números de difusão da água na pele, avaliando a integridade cutânea, mensurando o gradiente de evaporação. Possuindo níveis de normalidade conforme a área corporal, o tronco perde água espontaneamente da camada córnea de 3-6g/h/m² enquanto a face perde de 1g/h/m² a 15g/h/m² em pessoas saudáveis. Isso ocorre por causa da diferença de densidade da camada córnea e da sua microvasculatura. O PTEA é usado em pacientes com dermatite atópica por mostrar lesões que ainda não estão visíveis de forma dermatoscópica (ADDOR, 2010).

Os emolientes e hidratantes são essenciais para a manutenção da arquitetura do estrato córneo, deve ser realizada logo após os banhos e também duas vezes ao dia (AFONSO, 2017). Eles melhoram a estrutura epidérmica fornecendo lipídeos exógenos, reduzindo o PTEA, diminuindo o prurido, eritema e reduzindo rachaduras e fissuras e ajudando na manutenção da integridade da pele, provocando o menor emprego de glicocorticosteróides tópicos. São recomendados para peles mais secas cremes e pomadas com alto teor lipídico, enquanto em peles com ressecamento moderado a recomendação são loções e cremes com maior teor de água (ALMEIDA, 2020).

Sendo priorizado o banho apenas com água e evitar sabões, principalmente os mais adstringentes, ou usar apenas os mais suaves, logo após é necessário usar emolientes (HOWE, 2022).

O mecanismo de ação da fototerapia é atuar nas células secretoras de histamina da pele, reduzindo o prurido (HOWE 2022). É uma terapia que se deve usar apenas depois da tentativa ineficaz de controle pela terapêutica tópica até 8 semanas. Não está indicada para fases agudas ou em pacientes com exacerbações por exposição solar. Os comprimentos mais utilizados são a UVA-1 de 340nm a 400nm e UVB banda estreita de 309nm a 311nm (CARVALHO, 2017). Ela é recomendada por não gerar efeitos adversos sistêmico. Um outro efeito provocado por ela é a diminuição da colonização de S. aureus, reduzindo posteriormente a quantidade de sua toxina (KRUTMANN, 2021).

Os raios ultravioletas induzem a sintetização de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), ele está relacionado com a atenuação de linfócitos T e monócitos, além da radiação inibir a síntese de DNA e proliferação de queratinócitos e suprime antígenos das células de Langerhans (KRUTMANN, 2021). Mas deve ter cuidado com o tempo de exposição, pois existem riscos, como a ocorrência de eritema local, despigmentação, maior ocorrência de malignidades cutâneas, pelo aumento da proliferação celular e catarata (ALMEIDA, 2020). Objetivando diminuir os riscos de efeitos adversos, foi instaurado um tempo para o uso da terapia, sendo de 6 a 12 semanas. As terapêuticas que

podem ser utilizadas ao mesmo tempo são os hidratantes e glicocorticosteróides tópicos, já os inibidores da calcineuria não podem ser usados concomitantemente por potencializar os efeitos cancerígenos da radiação ultravioleta (KRUTMANN, 2021).

Tratamento Farmacológico

Terapia Tópica

Os glicocorticosteroides tópicos são anti-inflamatórios, impedindo a síntese de interleucinas, melhorando o prurido e eczema, mas podem causar estrias, atrofia cutânea e alteração de pigmentação. Já os anti-histamínicos reduzem o prurido, principalmente os de primeira geração, por induzir ao sono pela sua atuação sedativa central (SIMON, 2016) e reduz o prurido noturno, mas faz com que o paciente fique sonolento durante o dia, os de segunda geração tem menor potencial sedativo, sendo de melhor escolha para crianças em idade escolar (GIAVINA-BIANCHI, 2021).

Os glicocorticosteroides tópicos combatem a inflamação e são muito eficazes em crises agudas, sendo empregues no controle inflamatório em casos crônicos também. Devem ser administrados diretamente na região lesada previamente hidratada. Seu mecanismo é baseado pela ligação a receptores no citoplasma que inibem a transcrição de genes pró-inflamatórios, como as interleucinas IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 e o TNF alfa (HOWE, 2022). Sua escolha depende da área corporal acometida e a eficácia é diretamente proporcional a sua potência farmacológica tópica e como alcança as células alvo epidérmica (ALMEIDA, 2020).

Existem várias potências entre os glicocorticosteróides tópicos, com o grau decrescente de potência, sendo o grupo 1 o mais potente e o 7 o menos potente. O grupo 1 sendo o superpotente é propionato de clorbetasol 0,05%, o grupo 2 corresponde ao potente sendo composto por pomadas com exemplos o Dipropionato de betametasona 0,05% pomada, Valerato de betametasona 0,1% pomada e Halcinonida 0,1%, o grupo 3 continua sendo potente, mas com menos eficácia comparado ao grupo 2 pois é composto por cremes de Dipropionato de betametasona 0,05%, Valerato de betametasona 0,1%, Halcinonida 0,1% e a pomada de Acetonido de triamcinolona. A potência média corresponde ao grupo 4, é composta por pomadas e cremes como o Furoato de mometasona 0,1% pomada, Acetonido de fluocinolona pomada, Acetonido de triamcinolona creme. O grupo 5 corresponde a potência média composta por cremes como o Furoato de mometasona 0,1%, Acetonido de fluocinolona, Prednicarbato, Desonida. O grupo 6 é a potência leve é composta pelos fármacos, Fluorandrenolide, Hidrocortisona, Pivalato de flumetasona. Já o leve é o grupo 7, sendo a Hidrocortisona, Dexametasona, Prednisolona, Metilprednisolona (ANTUNES, 2017).

Quanto mais potentes mais efeitos adversos sistêmicos podem ocorrer, por isso seu uso deve ter uma restrição temporal e espacial, sempre explicando qual região pode ser utilizado e a importância de não a extrapolar (CARVALHO, 2017). Por isso muitos aplicam o conceito de usar o mais potente por um curto período temporal ou um do grupo 7 por um longo período temporal. Lembrando de fazer a correta posologia para evitar os efeitos adversos, como atrofia da pele, telangiectasias, hipopigmentação (HOWE, 2022).

Os Inibidores da calcineurina ou imunomoduladores tópicos, controlando a inflamação, deve ser feito de forma cautelosa para melhorar o quadro alérgico e não comprometer a função imunológica do organismo (SIMON, 2016). São utilizados para a diminuição de ação linfo-

citária, isso se dá pela calcineurina ser uma proteína localizada no citoplasma das células, após ativa atua como fator de transcrição de interleucinas inflamatórias, como a IL-2, IL-3 e IL-4 e TNF alfa. Assim, o mecanismo de ação da classe é a inibição de calcineurina, suspendendo a transcrição do sinal intracelular, inativando genes codificadores de citocinas nocivas da DA (ALMEIDA, 2020).

Os fármacos mais utilizados dessa classe são o tacrolimus e o pimecrolimus, que foram aprovados como tratamento de segunda linha par DA moderada a grave, e devem ser aplicados 2 vezes ao dia (ALMEIDA, 2020).

Os efeitos adversos mais comuns são o aumento imediato de prurido após a aplicação e sensação de queimação (ALMEIDA 2020). É indicado para DA que acomete face, em volta dos olhos, pescoço e dobras cutâneas (HOWE, 2022). O tacrolimus é comercializado em duas dosagens, sendo a de 0,1% mais indicada para maiores de 15 anos, e a 0,03% é indicada para crianças ou para aqueles com baixa tolerabilidade a maiores doses (HOWE, 2022).

Terapia Sistêmica

A DA grave que não é controlada de forma medicamentosa tópica e uso de glicocorticosteróide sistêmico, a utilização de imunossupressores é recomendada. Os mais utilizados são a ciclosporina, micofenolato de mofetila, azatioprina e o metotrexato (GENELHU, 2021). Esses são os imunossupressores mais utilizados, existindo novas terapias como o dupilumabe e os inibidores da enzima Janus kinase (JAK) e vem se mostrando mais eficazes e com menores efeitos adversos, sendo desenvolvida para a DA moderada a grave (GIAVINA-BIANCHI, 2021).

Os anti-histamínicos não atuam diretamente no eczema, e sim no alívio do prurido, gerando menos escoriações. São classificados de primeira ou segunda geração, divisão feita perante o tempo de ação e sedação (ALMEIDA, 2020). Os representantes dos anti-histamínicos de primeira geração são a difenidramina, hidroxizina e ciproheptadina, são benéficos em pacientes que tem distúrbios do sono por causa do prurido. Os anti-hitamínicos de segunda geração são menos sedativos, como a fexofenadina, cetirizina e loratadina, são mais indicados para pacientes que possuem urticárias ou rinite alérgica (HOWE, 2022). O fármaco se liga ao receptor de histamina e bloqueia a sua liberação, não agindo diretamente na inflamação. Pelo alívio do prurido e por alguns fármacos da classe terem efeito sedativo eles melhoram significativamente a qualidade do sono (AFONSO, 2017).

Os antimicrobianos são muito utilizados pela colonização de S. aureus ser usual em quem tem DA, a terapia pode ser tópica, oral ou intravenosa, isso depende do grau de acometimento da infecção. Pode ser manifestada por um eczema com lesão aguda, celulite ou sepse (ALMEIDA, 2020).

A ciclosporina inibe a calcineurina, inibindo o IL2 e os linfócitos T, por isso é classificada como um imunossupressor, sendo uma medicação de primeira linha para a doença (ARAÚJO, 2021). Doses mais altas como 5mg/kg/dia induzem resposta mais efetiva e rápida que doses mais baixas. Em geral o tratamento dura de três meses a um ano, após isso deve ser interrompido. Os efeitos adversos são hipertensão arterial, dislipidemia, nefrotoxicidade e alterações gastrointestinais (HOWE, 2022).

O micofenolato de mofetila inibem a proliferação de linfócitos T e B, e inibe a biossíntese de purinas, com um início de ação demorado (GIAVINA-BIACHI, 2021). Vem apresentando bons resultados em crianças, mas continua sendo uma terceira linha terapêutica pela necessidade de maiores estudos com ela (CARVALHO, 2017). A dose recomendada é de 2g

por dia. Os efeitos adversos mais comuns são as infecções oportunistas, náuseas, vômitos e dores abdominais.

O metotrexato é um bom fármaco para o manejo a longo prazo em casos graves de adultos e idosos, por ser administrado a uma dose semanal de 7,5mg a 25 mg, combinando com a suplementação de ácido fólico, reduzindo toxicidade. Por inibir a produção do ácido fólico, interfere na síntese de purinas e pirimidinas (CARVALHO, 2017). O início da ação é mais demorado, podendo levar meses. Os efeitos adversos mais comuns foram distúrbios gastrointestinais, aumento das enzimas hepáticas e infecções, por isso é necessário monitorar constantemente a função renal e hepática, evitando a hepatotoxicidade. É necessário tomar cuidado com mulheres em idade fértil por causa da possível teratogenicidade, por isso é recomendado o uso de contraceptivos (HOWE, 2022).

Azatioprina é uma opção para adultos, bloqueando a síntese de RNA e DNA diminuindo a proliferação de células T e B (CARVALHO, 2017). Com dose de 2mg/kg a 3 mg/kg, com resposta de quatro a oito semanas após o início do tratamento (HOWE, 2022). Reduz os sintomas cutâneos, prurido, melhora a qualidade do sono. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos e distúrbios gastrointestinais. Antes de iniciar o tratamento é necessário mensurar a concentração da tiopurina metiltransferase (TPMT), porque a atuação do fármaco causa deficiência parcial ou completa do TPMT (CARVALHO, 2017).

Novas Terapias Imunossupressoras

A DA grave que não é controlada de forma medicamentosa tópica e uso de glicocorticosteroides sistêmico, é tratada por meio da utilização de imunossupressores. Como já exposto anteriormente, os mais utilizados são a ciclosporina, micofenolato de mofetila, azatioprina e o metotrexato (GENELHU, 2021). No entanto, novos fármacos estão surgindo, como o dupilumabe e os inibidores da enzima Janus kinase (JAK), que vem se mostrando mais eficazes e mais seguros, sendo indicados para a DA moderada a grave (GIAVINA-BIANCHI, 2021).

O dupilumabe tem seu uso restrito para a DA moderada a grave para crianças a partir dos 6 anos, asma grave a partir dos 12 anos (GIAVINA-BIANCHI, 2021). É um anticorpo monoclonal que se liga aos receptores da subunidade alfa das citocinas e inibe a sinalização da IL-4 e da IL-13. Acarretando na *downregulation* da via JAK/STAT, que regula a expressão gênica envolvida na fisiopatologia da DA (DOS REIS, 2019) Reduzindo os sinais e sintomas, melhorando a qualidade do sono e prurido. A injeção de 300 mg do fármaco reduzir os níveis séricos de mediadores inflamatórios associados aos linfócitos Th2, como IgE e reduziu também o número de eosinófilos, e a expressão de genes que causam hiperplasia de células epiteliais (HOWE, 2022).

Os efeitos adversos mais comuns foram os relatos de infecções virais por herpes em até 7% dos indivíduos e de infecções não-cutâneas em até 31% em relação aos 24% do grupo controle com placebo. Mas as infecções cutâneas foram menores no grupo que recebeu o medicamento biológico, sendo 6%, e até 11% nos que receberam o placebo, demonstrando a melhora funcional da epiderme, assim reduzindo possíveis exacerbações da doença (AFONSO, 2017). O efeito adverso mais grave foi a ceratoconjuntivite, a teoria proposta para a sua ocorrência é que a inibição das IL-4 e IL-13 pode aumentar o funcionamento de outras citocinas relacionadas a conjuntivite, mas pode ser facilmente tratada com tacrolimus 0,03% em pomada oftálmica, em 90% dos pacientes que tem DA leve a moderada. O dupilumabe é um fármaco sistêmico seguro e muito eficaz, por ter uma menor gama de efeitos adversos e promover uma real

melhora na constituição da barreira cutânea (AFONSO, 2017).

O dupilumabe é o primeiro imunobiológico que foi aprovado pela Anvisa no tratamento em adultos sem controle com as terapias convencionais da DA moderada a grave. Os imunobiológicos apresentam menores efeitos colaterais em terapias sistêmicas. Como atua diretamente na atopia, pode ser utilizado também em pacientes que possuem asma atópica, reduzindo os episódios agudos asmáticos e diminui os biomarcadores de Th2 (DOS REIS, 2019).

É administrado por via subcutânea, a dose inicial recomendada é de 600 mg e seguimento de 300 mg a cada duas semanas. Seu uso não proíbe o uso de glicocorticosteroides, podendo ser usado ao mesmo tempo. Grande parte dos pacientes apresentam melhora de pelo menos 75% das eczematosas, com melhora significativa do Escore de Dermatite Atópica (SCORAD) (DOS REIS, 2019).

Ustecinumab, rituximab e omalizumab apresentaram bons resultados em testes iniciais, mas com o tempo mostraram-se ineficazes (BERGER, 2021).

O tralokinumabe é um anticorpo monoclonal anti-IL13, aprovado para terapia da DA severa e moderada que falharam no controle da doença com a terapia tópica na Europa e Estados Unidos. Apresenta resposta a longo prazo e melhorou significativamente a qualidade de vida e o prurido. Os efeitos adversos mais comuns são maior tendência a infecções respiratórias e conjuntivite (HOWE, 2022). A IL-13 na pele de indivíduos com DA está aumentada tanto na parte lesionada quanto na não lesionada, e quanto mais marcadores séricos desse aumento, maior a possibilidade de efetividade do fármaco (DOS REIS, 2019).

Ao inibir o IL-31 o nemolizumabe reduz o prurido, com resultados a longo prazo. Os efeitos adversos foram o maior risco de infecções respiratórias e edema em extremidades, exacerbação da DA, cefaléia, aumento da creatinina, diminuição dos neutrófilos séricos e nasofaringite (DOS REIS, 2019).

Lebrikizumab ainda está na fase dois do estudo clínico. É um anticorpo anti-IL-13, ainda possui resultados inconsistentes, mas sabe-se que ele atua no pleiotropismo das células Th2. Os efeitos adversos até agora foram dor no local da injeção, dor de cabeça, maior permeabilidade a infecções e fadiga (HOWE, 2022).

O inibidor da IL-22 estudado é a fezakinumab, se encontra na fase 2 do estudo clínico, apresentou maior melhora no SCORAD dos pacientes que o receberam do que os que receberam o placebo (HOWE, 2022). Escolheram trabalhar em um inibidor da IL-22 por a mesma estar aumentada nas lesões agudas e crônicas de portadoras da DA, agindo nos queratinócitos e atrapalhando a funcionalidade da barreira cutânea (DOS REIS, 2019).

CONCLUSÃO

O tratamento da dermatite atópica é desafiador, sendo complexo e abrange etapas, existe o tratamento de manutenção como os hidratantes, prática de banho, aditivos de banho, eliminação de fatores alérgenos, a fototerapia e seus comprimentos de onda permitidos e tempo limite para sua utilização de 12 semanas. Já o tratamento farmacológico pode ser tópico, quando o paciente apresenta os primeiros sinais dermatológicos de exacerbação. Sendo que os pacientes podem usar os glicocorticosteroides tópicos que combatem a inflamação em lesões agudas e crônicas, o tacrolimus e o piecrolimus que são inibidores da calcineurina.

Quando os pacientes não conseguem controlar os sinais e sintomas da DA com os medicamentos tópicos, devem usar também os sistêmicos. Na terapia sistêmica os anti-histamínicos são os mais receitados, por aliviar o prurido

e melhorar o sono com seus efeitos sedativos, não agindo diretamente no eczema. A antibioticoterapia é instaurada quando há exacerbação dos sintomas pela contaminação de S. aureus, muito comum em quem tem DA. Além disso, também são utilizados glicocorticosteróides, que fazem modulação imune, metotrexato, micofenolato de mofetila, azatioprina e ciclosporina.

A DA grave que não é controlada de forma medicamentosa tópica e uso de glicocorticosteroides sistêmico, a utilização de imunossupressores é recomendada. Os mais utilizados são a ciclosporina, micofenolato de mofetila, azatioprina e o metotrexato. Esses são os medicamentos imunossupressores mais utilizados, existindo novas terapias como o dupilumabe. O dupilumabe, um anticorpo monoclonal, se liga aos receptores da subunidade alfa das citocinas e inibe a sinalização da IL-4 e da IL-13, melhorando a qualidade do sono e prurido. Ustecinumab, rituximab e omalizumab mostraram-se ineficazes. E ainda existem novos medicamentos em estudo, como o lebrikizumab e o fezakinumab.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADDOR, FLAVIA ALVIM SANT'ANNA; AOKI, VALERIA. Barreira cutânea na dermatite atópica. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, n. 2, p. 184-194, 2010.

AFONSO, II. Dermatite atópica como psicodermatose: estudo de caso. Tese de Doutorado. 2017.

ALMEIDA, MM; *et al*. Relatório de Estágio e Monografia intitulada Transporte de Fármacos no Tratamento da Dermatite Atópica. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. 2020.

ANTUNES A, ADRIANA; SOLÉ, DIRCEU; CARVALHO O, VÂNIA; BAU EK, ANA; KUSCHNIR C, FÁBIO; MALLOZI C, MÁRCIA; MARKUS R, JANDREI; NASCIMENTO E SILVA G, MARIA; PIRES C, MÁRIO; EL ACHKAR MELLO E, MARICE; ROSÁRIO FILHO A, NELSON; CAVALCANTI SARINHO S, EMANUEL; CHONG-NETO J, HERBERTO; RUBINI P M, NORMA; SILVA R, LUCIANA. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos Asma Alergia e Imunologia, v. 1, n. 2, 2017.

AOKI, VALERIA; LORENZINI, DANIEL; ORFALI, RAQUEL LEÃO; ZANIBONI, MARIANA COLOMBINI; DE OLIVEIRA, ZILDA NAJJAR PRADO; RIVITTI-MACHADO, MARIA CECÍLIA; TAKAOKA, ROBERTO; WEBER, MAGDA BLESSMANN; CESTARI, TANIA; GONTIJO, BERNARDO; COELHO RAMOS, ANDREA MACHADO; SILVA, CLAUDIA MARCIA DE RESENDE; CESTARI, SILMARA DA COSTA PEREIRA; SOUTO-MAYOR SILVIA; CARNEIRO, FRANCISCA REGINA; DE CERQUEIRA, ANA MARIA MOSCA; LACZYNSKI CRISTINA; PIRES, MARIO CEZAR. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis-Brazilian Society of Dermatology. Anais Brasileiros de Dermatolotologia, v. 94, n. 2, p. 67-75, 2019.

ARAÚJO, NOÉLY DANTAS; DO EGYPTO, ILANA ANDRADE SANTOS; DO EGYPTO, LÍVIO VASCONCELOS. Avaliação da resposta terapêutica de imunossupressores em criança com dermatite atópica grave: relato de caso. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 3, p. 32684-32692, 2021.

BERGER, TIMOTHY. (2021) Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults. R. Corona, (Ed.), UpToDate. Acesso em 30 mar. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults/print?search=atopic.

CARVAJAL, DANIELA; VALENZUELA, FERNANDO; FERNÁNDEZ, JAVIER; ZAMUDIO M, ANDREA. Dermatitis atópica del adulto: Un desafio diagnóstico y terapéutico. Dermatitis atópica del adulto: Un desafio diagnóstico y terapéutico. Revista Hospital Clinico Universidad de Chile, v. 30, n. (1), p. 12-23, 2019.

CARVALHO, VANIA; *et al*. Guia prático de atualização em dermatite atópica-Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Arquivos Asma Alergia e Imunologia, v. 1, n. 2, p. 157-182, 2017.

DE SALGADO GONÇALVES, MFC. Os inibidores seletivos da IL-13 no tratamento da dermatite atópica. Dissertação. 2020.

DOS REIS, ATAUALPA PEREIRA; AARESTRUP, FERNANDO MONTEIRO. Imunoterapia e imunobiológicos na dermatite atópica. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 3, n. 2, p. 123-132, 2019.

FAZIO, SB; YOSIPOVITCH, G. (2021) Pruritus: Etiology and patient evaluation. AO. Ofori, (Ed.), UpToDate. Acesso em 30 mar. 2022. Disponível em: Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pruritus-etiology-and-patient-evaluation/print?search=atopic.

GIAVINA-BIANCHI, MARA; GIAVINA-BIANCHI, PEDRO. Eficácia e segurança do uso de dupilumabe em dois adolescentes com dermatite atópica grave. Einstein (São Paulo), v. 19, 2021.

HOWE, WILLIAN. (2022) Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. R. Corona, (Ed.), UpToDate. Acesso em 30 mar. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis/print?search=atopic.

HOWE, WILLIAN. (2022) Treatment of atopic dermatitis (eczema). R. Corona, (Ed.), UpToDate. Acesso em 30 mar. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema/print?search=atopic.

KRUTMANN, JEAN; MORITA, AKIMICHI. (2021) UVA1 phototherapy. R. Corona, (Ed.), UpToDate. Acesso em 30 mar. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/uva1-phototherapy/print?search=atopic.

PETRY, VANESSA; BESSA, GIANRICARLO RESENDE; POZIOMCZCK, CLAUDIA; OLIVEIRA, CAIO; WEBER, MAGDA; BONAMIGO, RENAN; D'AZEVEDO, PEDRO. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. Anais brasileiros de dermatologia, v. 87, p. 729-734, 2012.

SANTOS ANDRE, BARBOSA ALINE, TAMINATO AALEXANDRE, MALBOUISSON ISABELLE, LAREDO FERNANDO. Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). Jornal Brasileiro Economia da Saúde, v. 13, n. 3, p. 279-87, 2021.

SANTOS, VANESSA GONÇALVES. Avaliação fenotípica e funcional de células dendríticas inflamatórias na dermatite atópica do adulto. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2016.

SILVA, CHAYENE RUBIA COSTA. Desenvolvimento farmacotécnico de loção hidratante à base de Aloe Vera L. para prevenção de dermatite atópica. Tese de Doutorado. 2017.

SILVA, JULIANA DA COSTA. Conhecendo um pouco mais dos cuidados à pessoa com dermatite atópica: revisão integrativa. Brazilian Journal Development., v. 6, n. 6, p. 36808-36818, 2020.

SIMON, KELLEN RONÇANI. Novos tratamentos e perspectivas para a dermatite atópica. Tese de Especialização em Farmacologia. 2016.

SPERGEL, JONATHAN. (2019) Role of allergy in atopic dermatitis (eczema). E TePas,, (Ed.), UpToDate. Acesso em 30 mar. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/role-of-allergy-in-atopic-dermatitis-eczema/print?search=atopic.

STOKES, JEFF; CASALE, THOMAS. (2021) The relationship between IgE and allergic disease. AM Feldweg, (Ed.), UpToDate. Acesso em 30 mar. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/the-relationship-between-ige-and-allergic-disease/print?search=atopic.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 11

MELASMA GESTACIONAL: CONTROLE, TERAPÊUTICA E QUALIDADE DE VIDA

HANNAA EL HAYEK[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
THAIS GERMANO[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
MARCOS CÉSAR FLORIAN[2]

1. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina na Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Melanosis; Gestational Melanosis; Medical Therapy*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.11

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O melasma ou cloasma é uma discromia adquirida na qual há uma hipermelanose cutânea crônica manifestada como manchas de formato irregular, amarronzadas ou acinzentadas, bem definidas e que acometem, principalmente, a face nas regiões: frontal, periorbital, zigomática, infraorbital e supralabial (MORAES, 2021). Não é raro observar uma simetria entre as manchas que surgem ao longo da face da paciente, razão pela qual o termo "máscara" também é utilizado para se referir à presente condição (RICARDO, 2022). Apesar de benigno, o melasma pode comprometer o bem-estar e o estado psicoemocional da paciente, uma vez que as manchas surgem em áreas expostas, que estão diretamente correlacionadas com a autoestima do indivíduo (MORAES, 2021; RICARDO, 2022).

Ainda que não se saiba com precisão qual a causa dessa dermatose pigmentar, acredita-se que sua origem seja de ordem multifatorial, ou seja, é a interação de diversos fatores – tanto endógenos quanto exógenos – que levam ao desenvolvimento das manchas (FONSECA, 2021; RODRIGUES, 2021). A radiação ultravioleta devido à exposição solar sem proteção adequada, a predisposição genética, os distúrbios dos hormônios sexuais e a gestação são apontados como os principais fatores de risco para o aumento da atividade melanogênica e consequente surgimento do cloasma (FONSECA, 2021; MORAES, 2021). Além do exposto, tem-se o uso de medicamentos fotossensibilizantes, sedentarismo, o uso de anticoncepcionais orais, a inadequação alimentar, a hidratação, o uso de cosméticos derivados de petróleo, os fatores emocionais e os cuidados tópicos como outros fatores de risco.

No que tange à gravidez, por ser essa uma fase de constantes mudanças físicas e emocionais na mulher envolvendo diversos fatores hormonais, é comum observarmos uma elevada incidência de alterações pigmentares durante os períodos gravídico e puerperal. A principal delas é o melasma, atingindo cerca de 70% das gestantes e caracterizando-se pela hiperfunção dos melanócitos (MORAES, 2021). De acordo com Fonseca (2021), esse estímulo à melanogênese ocorre devido a situações fisiológicas inerentes à própria gravidez, envolvendo a elevação de hormônios pituitários, como o hormônio estimulante de melanócitos (MSH), e ovarianos, como estrogênio e progesterona. Aliado à flutuação hormonal, a exposição aos raios ultravioletas aumenta diretamente a síntese de melanina, contribuindo ainda mais para o seu aumento na pele (MORAES, 2021).

Segundo Fonseca (2021), não existe cura para o melasma, sendo o objetivo principal evitar a proliferação dos melanócitos e, portanto, a síntese de melanina. A maioria dos medicamentos utilizados para impedir esse mecanismo não teve a segurança testada em gestantes devido ao alto risco de efeitos colaterais, o que torna o manejo terapêutico do melasma gravídico um desafio (FONSECA, 2021). Dessa forma, conforme Moraes (2021), os profissionais da saúde, em comum acordo com as pacientes, tendem a adiar o início do tratamento para o pós-parto. Aos que optam por iniciá-lo durante a gestação, é necessário o acompanhamento durante todo o período e cautela na seleção das terapias compatíveis com a saúde da gestante e do feto. Estas terapias incluem fotoproteção, agentes despigmentantes tópicos, como o extrato de uva ursina e os ácidos azelaico, ascórbico e kójico, e algumas terapias orais (FONSECA, 2022; MORAES, 2021; RICARDO, 2022).

Diante da dificuldade e especificidade do tratamento do melasma, especialmente na gestação, torna-se evidente que a prevenção é indispensável, sendo a fotoproteção de amplo espectro a principal estratégia na terapia. Ela inclui os filtros solares químicos, os quais contêm substâncias que absorvem as radiações ultravioleta (UV), os filtros solares físicos, cujos componentes formam um filtro sobre a pele que reflete as radiações, e a proteção por barreiras físicas, ou seja, objetos que formem um obstáculo contra a incidência dos raios solares sobre a pele, tais como: bonés, chapéus, roupas e guarda-sóis (MORAES, 2021).

Como relata Rodrigues (2021), apesar de a grande maioria dos casos de melasma gravídico desaparecer espontaneamente em até um ano após o parto e de se tratar de uma condição que não causa risco ao feto ou à gestante, essas alterações possuem a capacidade de afetar negativamente o estado emocional da paciente. A pele está diretamente relacionada à imagem e qualquer modificação indesejada pode trazer à tona sentimentos como frustração, perda da autoconfiança e vergonha, impactando na qualidade de vida de quem possui a condição.

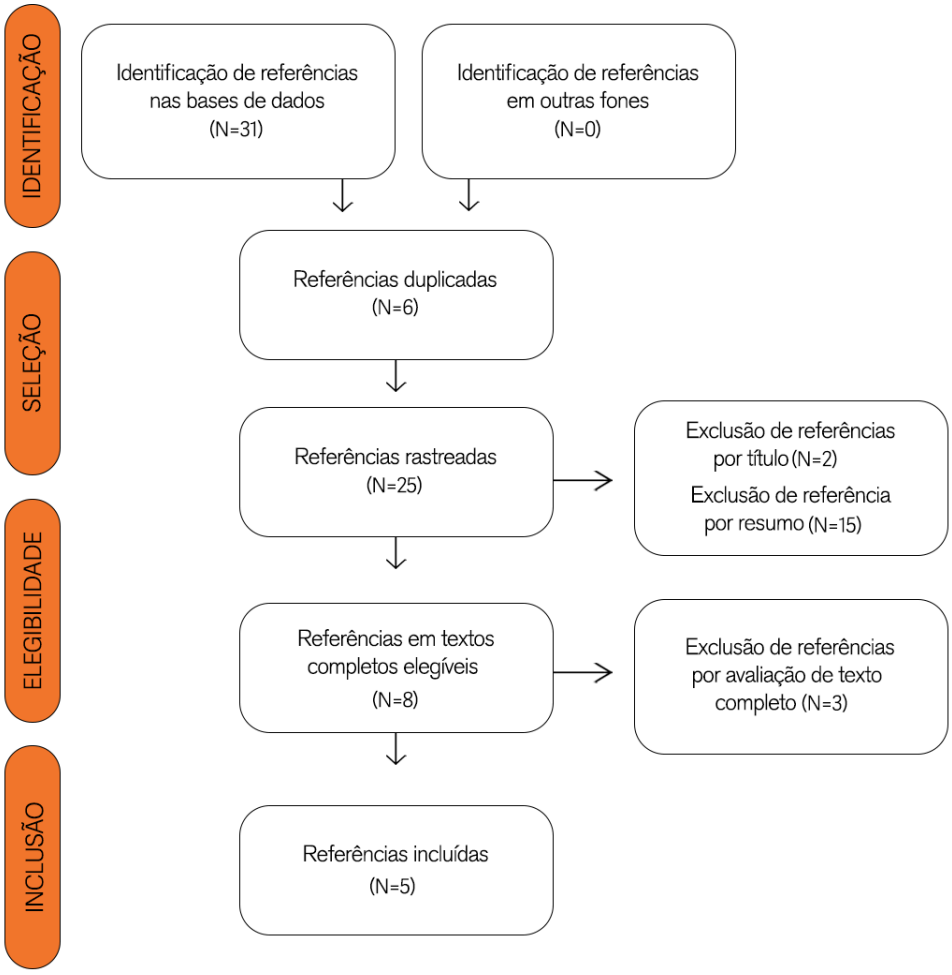
O objetivo deste estudo é discutir as principais e mais seguras formas de tratamento do melasma durante a gestação, assim como as formas de prevenção e cuidados necessários para evitá-lo e auxiliar no bem-estar emocional daquelas afetadas pela discromia.

MÉTODO

O estudo consiste em uma revisão sistemática, com busca de artigos nas plataformas PubMed e SciELO, utilizando os descritores "*melanosis", "gestational melanosis"* e "*medical therapy".* A pesquisa foi realizada por meio da estratégia PICO, tendo: I) a População (P): mulheres gestantes acometidas pelo melasma, II) Intervenção (I): discussão sobre tratamentos para o melasma, tratamentos tópicos e fotoproteção, III) Comparação (C): não será realizada nenhuma medida de comparação, IV) Contexto (Co): responder aos questionamentos "quais são os tratamentos de melasma indicados no período gestacional?" e "como se prevenir do melasma de maneira adequada na gestação?".

Foram incluídos artigos científicos indexados em língua inglesa ou portuguesa, dos anos de 2021 e 2022. Foram excluídos artigos com possíveis conflitos de interesse e relatos de casos. Inicialmente selecionou-se 31 artigos da temática mencionada e após criteriosa seleção foram mantidos 5 artigos. A sistematização dos artigos foi realizada a partir da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (**Figura 11.1**).

Figura 11.1. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos selecionados, deu-se início à fase de aprofundamento e investigação dos conteúdos, interpretando os resultados de cada autor a partir dos seus pontos em comum e, também, das suas diferenças **(Tabela 11.1)**. Essa revisão integrativa permitiu a elucidação da importância da atenção que deve ser dada aos cuidados das portadoras do melasma gestacional, por ser essa uma condição que impacta diretamente e negativamente a qualidade de vida da paciente, trazendo insatisfações desta em relação à sua aparência. Esse agravo emocional pode interferir nas mais diversas camadas de relações interpessoais da portadora, afetando diretamente o seu estado psíquico. Sendo assim, foram discutidas as temáticas que permeiam desde a etiologia e fisiopatologia do melasma, até as terapias mais indicadas no período gravídico e sua prevenção para que todas as afetadas possam usufruir do seu bem-estar.

Tabela 11.1 Distribuição dos artigos recuperados nas bases de dados.

	Artigo 1	Artigo 2	Artigo 3	Artigo 4	Artigo 5
Título	Ativos cosméticos usados para prevenir e controlar o Melasma durante o período gestacional	Manejo do melasma em gestantes	Melasma na gestação e suas medidas terapêuticas	Cuidados básicos para minimizar a permanência do melasma pós gestacional: revisão integrativa	Abordagem terapêutica do melasma no período gestacional
Autor	Sabrina Rodrigues da Silva Ricardo	Matheus Rodrigues Fonseca	Amanda da Silva de Moraes	Tanise Schorn Rodrigues	Joyceane Gonçalves da Mata
Ano	2022	2021	2021	2021	2021
Tipo de estudo	Revisão integrativa de literatura	Revisão bibliográfica	Revisão bibliográfica	Revisão integrativa de literatura	Pesquisa bibliográfica
Objetivo	Identificar e avaliar quais são os ativos cosméticos seguros e eficientes para controlar o melasma gestacional	Detalhar e analisar as formas de diagnóstico, tratamento e prevenção do melasma em gestantes, assim como o impacto na qualidade de vida de quem porta a condição	Identificar e aprofundar as opções terapêuticas do melasma no período gravídico	Selecionar e comparar trabalhos científicos que buscaram analisar os cuidados durante a gravidez para atenuar o quadro do cloasma no período puerperal	Apontar as principais terapias utilizadas no melasma gestacional como forma de promover a melhora na qualidade de vida das gestantes que sofrem da condição
N amostral	-	-	-	5	-
Fator de inclusão	Artigos que atendiam ao objetivo geral e específicos, assim como aqueles que auxiliavam no esclarecimento do melasma gestacional	Artigos que trouxeram informações acerca do melasma gestacional	Seleção de trabalhos relacionados ao tema melasma gestacional	Aqueles artigos que trouxeram uma análise completa sobre o tema selecionado	Trabalhos científicos e livros publicados há, no máximo, 20 anos e que abordam o tema em questão
Fator de exclusão	Melasma não gestacional	Melasma não gestacional	Melasma não gestacional	Dissertações, teses e editoriais	Trabalhos que ultrapassam 20 anos de publicação e

					que não seguem o tema
Conclusão	Indicada a utilização do extrato de uva ursina, ácido kójico, ácido ascórbico e ácido azeleico. Enquanto é contra-indicado a utilização de retinóides e hidrocononas	Por ser o tratamento durante o período gestacional controverso, a principal terapia indicada é a fotoproteção. Também afirmam ser indispensável estudos mais concretos com a finalidade de instituir uma terapêutica eficaz e que respeite as particularidades desse período	É necessário cautela caso o médico e a paciente optem por iniciar o tratamento durante a gravidez. Conclui-se que os distúrbios nos níveis hormonais observados nos primeiros meses de gravidez estão relacionados ao aparecimento das manchas	Por ser uma condição que, apesar de benigna, pode acarretar impacto no bem-estar emocional da paciente e não ter cura, a adoção de medidas preventivas por parte das gestantes deve ser prioridade	O estudo foi capaz de elucidar sobre as diferentes formas de tratamento do melasma indicados para a gestação. Todavia, são necessários mais testes e estudos para garantir a segurança da gestante e do bebê no que tange à eficácia das terapias utilizadas

O melasma é um distúrbio crônico da pigmentação manifestado como manchas hipercrômicas que afetam as regiões mais expostas à radiação ultravioleta e cuja incidência é maior em mulheres na idade fértil e em indivíduos com fototipos mais altos (tipos IV e V da classificação de Fitzpatrick) (FONSECA, 2021; GONÇALVES, 2021). Diversos são os seus fatores etiológicos, todavia, sabe-se que as alterações dos hormônios sexuais e a exposição solar são as principais razões associadas ao desenvolvimento da condição, elevando, assim, a vulnerabilidade das mulheres frente ao período gestacional, o qual é marcado por importantes flutuações hormonais (RICARDO, 2022; FONSECA, 2021). Como demais possíveis agentes causadores, Moraes (2021) e Rodrigues (2021) elencam o uso de contraceptivos orais, terapias de reposição hormonal, estresse, sedentarismo, modificações da tireoide, o uso de alguns medicamentos, cosméticos derivados de petróleo e drogas fototóxicas, entre outros.

Moraes (2021) relata que a hiperestimulação da atividade dos melanócitos hiperfuncionantes e consequente depósito exacerbado de melanina nas camadas da pele são decorrentes do aumento, particularmente no terceiro trimestre da gestação, dos níveis de estrogênio, progesterona e do hormônio estimulante de melanócitos (MSH). Esses hormônios são responsáveis por intensificar a transcrição de enzimas metanogênicas, como a tirosinase e a dopacromo tautomerase. Igualmente, a autora afirma que os melanócitos apresentam dois receptores de estrogênio, explicando porque as gestantes apresentam maior melanogênese relacionada às oscilações do referido hormônio.

No que se refere à exposição solar sem a adequada proteção, Fonseca (2021) esclarece que tal conduta permite que os raios ultravioletas, em especial o UVB, induzam à

síntese de melanina a partir da estimulação de queratinócitos e fibroblastos. No mesmo sentido, Moraes (2021) também explica que há um sensor nos melanócitos, denominado opsina 3, que é capaz de estimular a melanogênese a partir da incidência dos comprimentos mais curtos da luz visível, isto é, das luzes azul e violeta. Isto posto, a fotoproteção é indispensável para aqueles que portam o melasma, dado que a própria luz visível tem potencial de desencadear a aparição das manchas. Logo, prevenir a indução exagerada da melanogênese é a principal conduta a ser buscada no tratamento, como será salientado adiante.

Segundo Gonçalves (2021), apesar de caracterizar-se como uma dermatose que pode ser identificada pelo exame clínico, o cloasma é uma condição crônica que, no período gravídico, apresenta relutância às terapêuticas disponíveis e com diversos aspectos fisiopatológicos a serem estudados - isso é explicado ante a dificuldade em testar novas drogas em gestantes devido aos riscos oferecidos à segurança do feto.

De modo a direcionar o tratamento mais adequado, é possível classificar o melasma de acordo com o nível de profundidade da deposição da melanina: 1) epidérmico: em cerca de 80% dos casos a melanina é acumulada na epiderme, a camada mais superficial da pele. É o tipo que apresenta melhores resultados às terapias; 2) dérmico: manifestado em cerca de 5% dos pacientes acometidos pela condição, essa categoria atinge a derme e, como consequência, pode não responder aos tratamentos mais usuais, necessitando, portanto, de alternativas mais complexas para o seu controle; e 3) misto: presente nos demais 15% dos pacientes portadores de melasma. Por portar características de ambas classificações já citadas, o tipo misto responde de forma satisfatória às terapias direcionadas à epiderme, contudo, existe a possibilidade de não obter sucesso na remoção da pigmentação da camada dérmica mais profunda. Assim sendo, o nível de depósito do pigmento e a sua localização são os fatores que determinam a eficácia da terapia aplicada (GONÇALVES, 2021).

Devido aos obstáculos observados no tratamento do melasma gravídico, de acordo com Ricardo (2022), a fim de evitar ou retardar a manifestação das manchas, temos as diversas formas de fotoproteção como mecanismos de primeira linha. Rodrigues (2021) traz um estudo conduzido no Marrocos no qual evidenciou a eficácia da inclusão da proteção solar de amplo espectro na rotina das 185 participantes, sendo que apenas 2,7% desse grupo desenvolveram o melasma. A autora também relata que as pacientes apresentaram resultados positivos na qualidade da pele. Como medidas de proteção solar, é recomendado que as portadoras do melasma evitem a exposição ao sol entre as 10h e 16h, além de reaplicar o filtro solar nos momentos adequados.

Os filtros solares de amplo espectro são aqueles que protegem contra as radiações ultravioleta (FONSECA, 2021) e podem ser divididos em químicos e físicos. Os primeiros são aqueles que possuem na sua formulação substâncias como salicilato, antranilato, cinamato e benzofenona, e que possuem a capacidade de absorver os raios UV e convertê-los em uma radiação com menos energia. Os físicos, produzidos a partir de ativos como dióxido de titânio e óxido de zinco, constituem uma barreira refletora da radiação UV, não permitindo que essa seja absorvida pela pele. Aliado aos filtros solares, é importante o uso dos protetores de barreira, que são os obstáculos físicos à radiação, como chapéus, roupas, óculos de sol, guarda-sol, entre outros,

impedindo que a pele seja diretamente exposta ao sol (FONSECA, 2021; MORAES, 2021; RODRIGUES, 2021; GONÇALVES, 2021).

Em relação à luz visível, Fonseca (2021) explica que, para fornecer uma proteção eficiente, o filtro solar deve possuir cor (base). Eles são indicados nas dermatoses hiperpigmentadas e possuem óxido de ferro e dióxido de titânio pigmentar na sua composição. Apesar de imprescindível, a autora revela estudos em que 90% das gestantes afirmam não possuir o hábito de aplicar filtro solar diariamente - um simples ato que poderia prevenir o surgimento ou o agravamento das hiperpigmentações.

Usualmente, no cloasma gravídico opta-se por iniciar a terapia medicamentosa somente após o parto, também pelo fato de aproximadamente 70% das grávidas portadoras da discromia apresentarem resolução espontânea dentro de um ano após o nascimento do bebê (MORAES, 2021; GONÇALVES, 2021) e por ser a gestação um período de constante liberação hormonal, reduzindo a eficácia dos tratamentos (FONSECA, 2021). Contudo, quando entendem ser seguro o início da terapia na gravidez, geralmente se faz uso dos cosméticos tópicos despigmentantes (considerados como terapia medicamentosa) por, no máximo, três meses (FONSECA, 2021), além da necessidade de a gestante ser cautelosamente assistida para evitar o uso indevido dos ativos. Esses produtos clareiam as manchas, eliminam melanócitos, impedem a síntese e/ou degradam a melanina produzida pelo organismo, e para sua indicação, devem ter sua segurança testada de modo a não oferecer riscos à mãe e ao feto (RICARDO, 2022; MORAES, 2021).

O ácido azelaico é um dos principais ativos a ser utilizado no tratamento do melasma gestacional. Classificado *pela Food and Drug Administration* (FDA) como categoria de risco B em relação à gestação (MORAES, 2021), essa substância age inibindo a enzima tirosinase de forma competitiva e, sem a síntese de DNA, os melanócitos anormais sofrem com a ação de mecanismos antiproliferativos e citotóxicos. Ademais, os melanócitos normais não são afetados. Esse fármaco, segundo Fonseca (2021), exibe satisfatório nível de segurança e poucas vezes se relaciona a reações adversas como eritema e ardência. Ricardo (2022) ainda aponta que o ácido azelaico não traz desdobramentos tóxicos à saúde do feto.

Outro ativo utilizado é o ácido ascórbico, o qual figura como inibidor da melanogênese e tem efeito antioxidante, ou seja, é capaz de neutralizar radicais livres (FONSECA, 2021). No entanto, como explica Ricardo (2022), por mostrar uma rápida oxidação e uma deficiente penetração cutânea, sua indicação ainda é restrita aos casos mais leves do cloasma. Por esse motivo, Moraes (2021) relata que o fosfato de ascórbico magnésio (VC-PMG), um derivado mais estável do ácido ascórbico, foi elaborado de modo a penetrar a pele de forma mais rápida e adequada.

O ácido kójico é indicado como terapia nos estudos de Ricardo (2022), Moraes (2021) e Gonçalves (2021). Com efeito antienvelhecimento e clareador, essa substância, ao quelar radicais livres como o íon cobre, prejudica a ação da enzima tirosinase e, consequentemente, afeta a melanogênese ao diminuir a oxidação da tirosina. Moraes (2021) afirma que o ativo age de forma segura e não provoca irritações. Ricardo (2022), embora tenha incluído o ácido kójico como alternativa na terapêutica do melasma, relata que seu uso pode elevar o risco de reações de hipersensibilidade na gestante.

O uso tópico dos alfas-hidroxiácidos (AHA) em concentração menor ou igual a 10%

e pH menor ou igual a 3,5 não ameaça a saúde do feto (RICARDO, 2022). Esse fármaco é enquadrado na categoria de risco B pelo FDA e auxilia tanto na uniformização da pigmentação cutânea quanto na atenuação das rugas (MORAES, 2021). São agentes que induzem a replicação celular da epiderme e, por diminuírem a aderência dos corneócitos a esta camada, reduzem a espessura da pele e a deixam com uma textura mais agradável.

Em relação ao arbutin, também conhecido como extrato de uva ursina, Fonseca (2021) e Moraes (2021) sustentam que, quando prescrito em concentração de 2% a 5%, essa substância promove um efeito despigmentante similar à hidroquinona - ativo este explicado adiante. Em contrapartida, para Ricardo (2022), o arbutin tem maior eficácia que o ácido kójico por ser mais estável e mais solúvel. Todos esses autores defendem sua segurança no uso durante a gravidez por não causarem irritações locais ou efeitos tóxicos à paciente e ao feto. Outro ativo indicado por Ricardo (2022) e Moraes (2021) de modo a atenuar as manchas nesse período é o fitoterápico “extrato em gel de aloe vera babosa”. Por ser constituído por minerais, aminoácidos e vitaminas, a hiperpigmentação é suavizada com efeitos colaterais leves, constituindo esse extrato uma alternativa terapêutica.

Para além desses despigmentantes tópicos, o cosmocaíne tem sua utilização mencionada por Moraes (2021) uma vez que, de modo não agressivo, estimula a síntese de pigmentos mais claros no contexto da melanogênese. Desse modo, e por não ter citotoxicidade, esse componente integra o quadro das terapias destinadas às gestantes.

Em relação ao mecanismo de ação da hidroquinona na despigmentação, a ação da tirosinase é atenuada e, por conseguinte, a biossíntese da melanina é afetada. Fonseca (2021) expressa opinião favorável ao uso da substância pelas gestantes e afirma que doses de, no máximo, 300 mg/kg não são consideradas teratogênicas em relação ao feto. Ricardo (2022) e Moraes (2021) vão contra esse entendimento pois, em seus trabalhos, estes autores evidenciam que a hidroquinona é capaz de levar a atrofia epidérmica e ocronose irreversível, além de propiciar inflamações, hiperpigmentações pós-inflamatórias e hipopigmentações em confete. Ambos contraindicam o ativo na terapia do melasma gestacional.devido à sua teratogenicidade, há a contraindicação absoluta ao uso dos retinóides durante o período gestacional (RICARDO, 2022; FONSECA, 2021). Esses fármacos afetam a formação do sistema nervoso central, dos olhos, do palato e do coração do feto, entre outras disfunções congênitas.

O impacto causado pelo melasma na qualidade de vida da gestante é significativo, seja pelo aspecto emocional, seja pelos obstáculos apresentados na condução de seu tratamento. Por ser essa uma condição que não expõe a paciente ou o feto a riscos importantes, Rodrigues (2021) aponta estudos constatando a falta de atenção em relação à essa discromia por parte dos profissionais da saúde durante as consultas do pré-natal, ainda que seja um quadro frequente. Esse é um cenário que urge por mudanças tendo em vista o significativo efeito negativo observado na autoestima da mulher, influenciando diretamente nas suas relações pessoais. É imprescindível a atuação apropriada por parte do médico e de toda a rede de saúde de modo a orientar a gestante sobre os fatores de risco e as formas de prevenção.

CONCLUSÃO

Esta revisão realça a importância que deve ser dada no manejo do cloasma gravídico. A conduta de primeira linha é a fotoproteção na

rotina diária da paciente, visto que tanto a radiação ultravioleta quanto a luz visível são capazes de induzir a melanogênese. Combinada aos mecanismos de proteção solar, há a possibilidade da prescrição de despigmentantes que possuam a sua segurança testada e que não ofereçam riscos ao feto ou à gestante. O ácido azelaico, o ácido ascórbico, o ácido kójico, os alfa-hidroxiácidos e o arbutin estão no grupo de tópicos seguros indicados para o tratamento. Além disso, destaca-se a importância da discussão e conscientização sobre a saúde mental acerca da temática, visando à melhora dos aspectos psicológicos e emocionais das gestantes com melasma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DA SILVA RICARDO, SABRINA RODRIGUES; DO COUTO, KAROLINY KELLY BORGES; QUEIROZ, FELLIPE JOSÉ GOMES. Ativos cosméticos usados para prevenir e controlar o Melasma durante o período gestacional Cosmetic assets used to prevent and control Melasma during the pregnancy period. Brazilian Journal of Development, v. 8, n. 6, p. 48452-48460, 2022.

DE MORAES, AMANDA SILVA *et al*. Melasma na gestação e suas medidas terapêuticas. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 13, n. 3, p. e6610-e6610, 2021.

FONSECA, MATEUS RODRIGUES *et al*. Manejo do melasma em gestantes Management of Melasma in pregnant women. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 6, p. 24158-24169, 2021.

MATA, JOYCEANE GONÇALVES DA. Abordagem terapêutica do melasma no período gestacional. 2021.

RODRIGUES, TANISE SCHORN *et al*. Cuidados básicos para minimizar a permanência do melasma pós gestacional: revisão integrativa. Disciplinarum Scientia| Saúde, v. 22, n. 1, p. 67-75, 2021.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 12

USO DO MINOXIDIL PARA TRATAMENTO DE ALOPECIA ANDROGENÉTICA

ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
HANNAA EL HAYEK[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
THAÍS GERMANO[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
ELISA RAQUEL MARTINS DA COSTA MARQUES[2]

1. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina na Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Minoxidil; Hair loss; Hair regrowth promoter*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.12

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O minoxidil, inicialmente desenvolvido como um vasodilatador arteriolar anti-hipertensivo, tem sido objeto de estudo devido à sua atividade peculiar de ativação dos canais de potássio sensíveis ao ATP (adenosina trifosfato), resultando em um aumento da perfusão em diversas regiões do corpo, incluindo a pele, músculo esquelético, trato gastrointestinal e, notadamente, os folículos capilares. Esse fenômeno, embora originalmente identificado como um efeito colateral, demonstrou-se benéfico ao estimular o crescimento capilar e prolongar a fase anágena do ciclo capilar (BRUNTON L, 2019).

A alopecia androgenética, uma condição genética e progressiva influenciada pela ação dos hormônios androgênicos, particularmente a testosterona e sua forma ativa, a di-hidrotestosterona (DHT), sobre os folículos capilares, é reconhecida como a forma mais comum de alopecia em homens e mulheres. Caracteriza-se pelo afinamento progressivo dos fios de cabelo, recuo da linha do cabelo na região frontal em homens, rarefação difusa no couro cabeludo em mulheres e preservação da área doadora nos transplantes capilares. O diagnóstico desta condição geralmente é realizado com base na anamnese do paciente, exame físico do couro cabeludo e avaliação do padrão de alopecia, podendo ser complementado por métodos diagnósticos adicionais, como tricoscopia ou biópsia do couro cabeludo, para confirmação diagnóstica (ASILIAN, 2024).

A aplicação tópica de minoxidil demonstra induzir vasodilatação dos vasos sanguíneos do couro cabeludo, aumentando assim o fluxo sanguíneo e, consequentemente, a entrega de nutrientes e oxigênio aos folículos capilares. Adicionalmente, estudos recentes abordam o uso minoxidil de forma oral com baixa dosagem com possíveis resultados satisfatórios contra o combate da alopecia androgenética, isto é, prolongando a fase anágena do ciclo capilar, estimulando a proliferação celular e a produção de proteínas essenciais para o crescimento capilar tal como o uso da forma tópica geraria. Portanto, a utilização contínua deste agente terapêutico pode resultar não apenas em aumento da espessura dos fios, mas também em melhora da aparência geral do cabelo afetado pela alopecia androgenética (DO NASCIMENTO, 2020; VASTARELLA, 2020).

O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia e segurança do minoxidil oral no tratamento da Alopecia Androgenética Feminina.

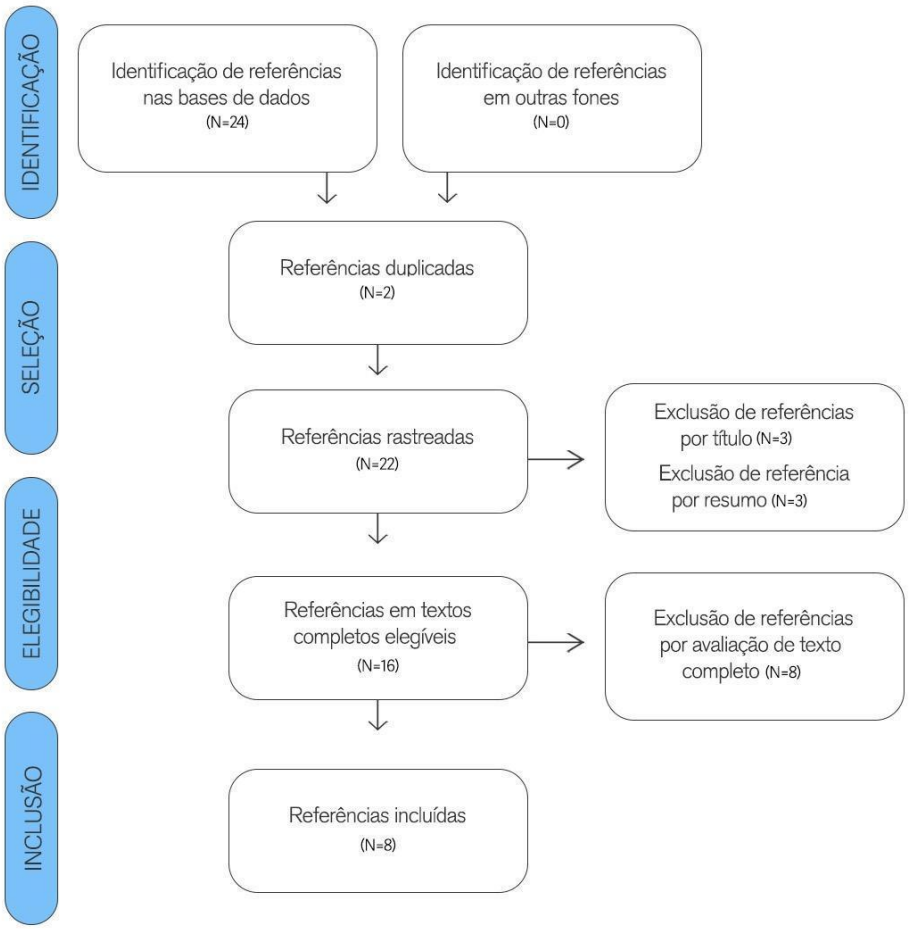
METODO

A revisão sistemática foi realizada por meio da busca de artigos nas plataformas "Pubmed" e "Google Acadêmico", com os descritores "minoxidil"; *"hair loss"; "hair regrowth* promoter". Inicialmente foram separados 24 artigos. Foram selecionados trabalhos entre os anos de 2014 a 2024, sendo excluídos trabalhos de anos anteriores. Também foram excluídos 2 artigos repetidos. Foram excluídos trabalhos com conflitos de interesse e temática diferente da proposta do trabalho. Foram escolhidos artigos na língua inglesa e portuguesa. Assim, finalizou-se o trabalho com 8 artigos.

A pesquisa foi realizada por meio da estratégia PICO, tendo: I) a População (P): População feminina com Alopecia, II) Intervenção (I): Uso de Minoxidil via oral, III) Comparação (C): Não há grupos sendo comparados, IV) Contexto (Co): responder aos questionamentos "O minoxidil oral é benéfico para o tratamento de Alopecia em mulheres?”.

A sistematização dos artigos foi realizada a partir da metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) **(Figura 12.1)**.

Figura 12.1. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos selecionados, deu-se início à fase de aprofundamento e investigação dos conteúdos, interpretando os resultados de cada autor a partir dos seus pontos em comum **(Tabela 12.1** e **Tabela 12.2**). A alopecia androgenética (AGA) é uma patologia andrógeno-dependente, muito encontrada por dermatologistas e caracteriza-se por um padrão de herança hereditário, sendo o tipo mais comum de queda de cabelo, isso é, com a redução na densidade visível do cabelo no couro cabeludo. Acometendo até 80% do sexo masculino, enquanto acomete por volta dos 50% do sexo feminino (FIGUEIRÊDO, 2022). Além disso, destaca-se que esta é uma doença multifatorial, contendo fatores genéticos, endócrinos e ambientais. (ASILIAN, 2024). Dessa maneira, é um distúrbio que atinge grande parte da população, desencadeando baixa autoestima, tristeza, depressão, estresse, entre outros sintomas no indivíduo, faz-se necessário a presença de mais estudos relacionados à tratamentos eficazes para esta comorbidade, além dos tratamentos tradicionais aprovados: minoxidil e finasterida (FIGUEIRÊDO, 2022).

Tabela 12.1 Distribuição dos artigos selecionados nas bases de dados.

	Artigo 1	**Artigo 2**	**Artigo 3**	**Artigo 4**	**Artigo 5**
Título	Alopecia androgenética: minoxidil oral versus outras terapias medicamentosas	*Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia*	*Efficacy and safety of oral minoxidil in female androgenetic alopecia*	*Effect of Oral Minoxidil for Alopecia: Systematic Review*	*Clinical efficacy and safety of low-dose oral minoxidil versus topical solution in the improvement of androgenetic alopecia: A randomized controlled trial*
Objetivo	Analisar a terapia com o minoxidil oral para a alopecia androgenética e comparar com outras terapias medicamentosas.	Comparar o minoxidil, finasterida e dutasterida orais no tratamento da Alopecia Androgenética	Analisar a eficácia e segurança do minoxidil oral no da Alopecia Androgenética Feminina	Analisar a eficácia do minoxidil oral no tratamento da alopecia, também considerando os impactos físicos e psicológicos dos pacientes.	Comparar a eficácia do minoxidil tópico em relação ao uso oral para alopecia androgenética
Conclusão	Embora aprovadas pela FDA para o tratamento da AGA, a finasterida oral pode causar reações adversas sistêmicas, enquanto o minoxidil tópico pode levar a sintomas alérgicos em alguns pacientes. É necessário considerar associações com outras terapias para pacientes que não toleram essas reações, como o uso de Plasma Rico em Plaquetas, fototerapia, minoxidil sem Propilenoglicol e até minoxidil por via oral. Estas associações mostraram-se mais efetivas do que as	O minoxidil oral, a finasterida oral e a dutasterida oral podem ser adições bem-vindas ao armamento de tratamento da AGA especialmente para os pacientes que não respondem desejavelmente ao minoxidil tópico ou a outros tratamentos disponíveis, ou se efeitos adversos impedem o uso de outros tratamentos. No entanto, mais ensaios clínicos e dados pós-comercialização são necessários para determinar a segurança e a eficácia destas formas de	OM foi eficaz e teve um perfil de segurança aceitável no tratamento da AAG feminina. O baixo número de pacientes e o desenho retrospectivo deste estudo são limitações.	A revisão trouxe que ainda não há evidências suficientes para comprovar a eficácia do uso do minoxidil oral, visto que os estudos disponíveis são de baixa qualidade e muitos deles foram financiados por empresas farmacêuticas, o que pode ser um conflito de interesse. Portanto, a evidência atual ainda é limitada e de qualidade questionável	Ambos os grupos apresentaram melhora significativa no diâmetro do cabelo após o tratamento, sem diferença significativa entre eles. A avaliação fotográfica demonstrou melhora significativa na densidade capilar no grupo do minoxidil tópico em várias distâncias da linha média, porém a diferença entre os grupos não foi significativa. Mais de 60% dos pacientes em cada grupo expressaram satisfação com

	monoterapias. Além disso, apesar de não aprovada pela FDA, a terapia com minoxidil oral em baixas doses apresentou resultados positivos, especialmente em combinação com o minoxidil tópico. Embora algumas reações adversas tenham sido observadas, apenas um pequeno grupo de pacientes precisou interromper a terapia, devido a essas reações.	dosagem oral.	o tratamento, sem diferença significativa entre eles. Conclui-se que, embora o minoxidil tópico possa ter um efeito terapêutico geralmente melhor, a diferença entre os dois grupos não foi significativa, sugerindo que o minoxidil oral pode ser tão eficaz e seguro quanto o minoxidil tópico no tratamento da alopecia androgenética.

Tabela 12.2 Distribuição dos artigos selecionados nas bases de dados.

	Artigo 6	**Artigo 7**	**Artigo 8**
Título	*Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose*	*Safety of low-dose oral minoxidil treatment for hair loss. A systematic review and pooled-analysis of individual patient data*	*Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review*
Objetivo	Avaliar a eficácia da administração do minoxidil via oral de dose de 0,5 mg a 2,0 mg	A revisão sistemática foi realizada por meio da estratégia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e MOOSE (*Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology) guidelines*	Avaliação da utilização do minoxidil via oral no tratamento da alopecia.
Conclusão	O minoxidil foi eficaz e teve um índice de segurança aceitável perfil no tratamento de AGA feminina.	Esta revisão sistemática sugere que baixas doses de OM têm uma boa segurança. A hipertricose é o principal EA e geralmente é leve e bem tolerado.	A utilização do minoxidil via oral, nas doses 0,25 mg a 5 mg, 2 vezes ao dia, apresentaram sucesso e eficácia no tratamento de alopecia androgenética e alopecia areata.

O minoxidil é um vasodilatador e atua como um antiandrógeno, resultando no efeito de prolongador da fase anágena e supressor de células T, demonstrando-se um tratamento

eficaz como padrão para a alopecia androgenética (AGA) em homens e mulheres com interesse clínico (ASILIAN, 2024). Quando administrado oralmente, é absorvido em cerca de 90% pelo trato gastrointestinal. Estudos demonstraram que após a administração do medicamento, leva aproximadamente 1 hora para atingir a concentração plasmática máxima. A distribuição do minoxidil ocorre por toda a dimensão corpórea, com um volume de distribuição superior a 200 litros. Este não se liga às proteínas plasmáticas e não atravessa a barreira hematoencefálica. Quanto à metabolização, é principalmente realizada no fígado, essencialmente pela enzima CYP3A4. Enquanto a excreção ocorre principalmente através das fezes, com uma pequena quantidade eliminada pela urina (GRUPTA. 2022).

É importante ressaltar que, especialmente para pacientes que não respondem adequadamente ao minoxidil tópico ou a outros tratamentos disponíveis, o minoxidil oral em doses baixas de 0,25 a 1mg pode ser uma opção para promover a hipertricose através do aumento do crescimento e da densidade do couro cabeludo (FIGUEIRÊDO, 2022). Concomitantemente a isso, o uso em doses variadas de 0,25 a 5 mg/dia também mostrou aumento na densidade capilar de forma dose-dependente, evidenciando que a posologia de 5 mg/dia é mais eficaz do que as dosagens menores, aumentando a densidade total e terminal da pele, com aumento do diâmetro de forma. Destaca-se ainda a contraindicação de uso para grávidas, lactantes e portadores de doenças cardiovasculares, tendo em vista seu potencial de sintomas cardiovasculares dose-dependentes (GRUPTA. 2022).

Dessa forma, em um estudo com a maioria dos pacientes pré e pós-menopausa com alopecia androgenética feminina (causa mais comum de queda de cabelo em mulheres e difere da queda de cabelo padrão masculina em termos de epidemiologia, apresentação clínica e manejo), foram tratados com minoxidil oral a 1,5 a 2 mg/dia por mais de 24 semanas obteve excelentes resultados, incluindo aumento significativo na densidade média de cabelo e número total de fios na área frontal após esse intervalo de tempo. O minoxidil oral foi bem tolerado, mesmo em doses de 2,5 mg/dia, sem efeitos adversos graves, apresentando um perfil de segurança aceitável no tratamento da AGA feminina (VASTARELLA, 2020).

Estudos comparativos sugerem que o minoxidil oral em doses de 1 mg é tão eficaz quanto o tópico a 5%. Assim, seus efeitos colaterais são geralmente leves e incluem hipertricose e diminuição temporária da queda de cabelo. A dose de 1 mg de minoxidil oral é bem tolerada e segura, mostrando eficácia semelhante à solução tópica de 5%. A terapia oral é mais conveniente e pode melhorar a adesão ao tratamento em comparação com a tópica, pode ser uma opção promissora. Portanto, apesar dos efeitos terapêuticos globais melhores do minoxidil tópico nos nossos pacientes. No entanto, são necessários estudos adicionais para determinar a dose ideal de minoxidil oral para homens e mulheres com AGA (ASILIAN, 2024).

Essa terapêutica foi usada na alopecia areata (AA) e na alopecia cicatricial, demonstrando boa resposta no crescimento capilar. Os eventos adversos, como hipertricose e retenção de líquidos, geralmente são leves, com poucas contraindicações. Mulheres podem precisar de doses menores de minoxidil oral (MO) do que homens, sendo que a literatura disponível sugere que as mulheres requerem doses de 0,25 a 2,5 mg por dia, enquanto os homens doses de 1,25 a 5 mg por dia para uma eficácia máxima. Estudos padronizados com

amostras maiores são necessários para determinar a eficácia do MO em diferentes distúrbios capilares e seu perfil de segurança a longo prazo (VILLANI, 2021).

Os resultados do uso de minoxidil oral tem uma boa taxa de resposta clínica, observada em 70% a 100% dos pacientes. A eficácia do minoxidil tópico na AGA foi avaliada em numerosos estudos, com resultados altamente variáveis na taxa de crescimento capilar, variando de 17% a 70%. Apenas um estudo comparou o tratamento oral com o tópico (em mulheres com AGA, por 24 semanas) e constatou uma melhoria clínica em 70% das mulheres com minoxidil oral 1 mg, em comparação com 46% das mulheres com minoxidil tópico 5% (JIMENEZ-CAUHE, 2020).

Entretanto, os efeitos adversos são a principal preocupação que impede o uso do minoxidil oral no tratamento da queda de cabelo, sendo eles descritos pela ordem de relevância clínica: hipertricose, edema pedal, a hipotensão postural e as alterações do ritmo cardíaco. Com doses baixas de minoxidil oral, a hipertricose ocorreu em 24% dos pacientes, geralmente foi leve e bem tolerado, e nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a esse efeito adverso. Em doses padrão para o tratamento da hipertensão (10-40 mg diários), o minoxidil oral tem vários efeitos adversos a serem considerados. O edema temporário é descrito em até 7% dos pacientes com doses anti-hipertensivas, em comparação com 2% com doses baixas de minoxidil oral. Alterações no ECG ocorrem em aproximadamente 60% dos pacientes com doses padrão de minoxidil oral, principalmente na onda T. Não há dados suficientes para avaliar essas alterações com o minoxidil oral em baixa dose. No entanto, tanto as mudanças no ECG quanto o risco de hipotensão precisam ser considerados antes de iniciar o minoxidil oral (JIMENEZ-CAUHE, 2020).

Em baixas doses, o tratamento oral de minoxidil está se tornando uma opção importante no tratamento da alopecia, oferecendo um perfil mínimo de efeitos colaterais e sendo prescrito para quase todos os pacientes. Este tratamento mostrou-se seguro e eficaz em várias formas não cicatriciais de alopecia, com doses variando de 0,25 a 5 mg diariamente. Estudos em homens com alopecia androgenética demonstraram melhora clínica objetiva em 61–100% dos pacientes tratados com minoxidil oral, enquanto terapias combinadas com finasterida oral podem alcançar resultados superiores. Assim, seu uso também foi estipulado para alopecia areata, alopecia cicatricial, e moniletrix, embora relatos raros de efeitos adversos graves tenham sido publicados na literatura, especialmente em pacientes com comorbidades significativas. As contraindicações para o minoxidil oral são limitadas, e sua escolha em relação à terapia tópica é multifatorial, considerando conveniência, custo, eficácia e conformidade do paciente (SHARMA, 2020).

Destaca-se que ainda é relatado a falta de medidas de resultado padronizadas e a necessidade de mais pesquisas para avaliar a segurança e eficácia do minoxidil oral (MO). Apesar dos estudos sugerirem benefícios no crescimento capilar, a qualidade da evidência é limitada pelo viés de estudo e envolvimento da indústria farmacêutica. São discutidos os efeitos adversos do MO e a ausência de ferramentas de avaliação padronizadas para alopecia, com necessidade de mais estudos, especialmente os ensaios clínicos randomizados, importantes para determinar o uso adequado do MO no tratamento da alopecia (DO NASCIMENTO, 2020).

CONCLUSÃO

A alopecia androgenética (AGA) é uma condição que afeta homens e mulheres, levando à queda de cabelo devido a fatores genéticos e hormonais, o que pode impactar significativamente a autoestima e o bem-estar emocional dos indivíduos. O tratamento da AGA é complexo e desafiador, com opções que vão desde tratamentos tópicos a medicamentos orais. A finasterida oral e o minoxidil tópico estão entre os tratamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), mas podem estar associados a efeitos colaterais. Para pacientes que não toleram esses efeitos, terapias alternativas como o uso de minoxidil oral em doses reduzidas têm se mostrado eficazes, especialmente quando combinado com o minoxidil tópico, para melhorar os resultados do tratamento e reduzir os efeitos colaterais. Embora o minoxidil oral não seja aprovado pela FDA, evidências sugerem que pode ser uma opção viável para alguns pacientes, com poucos efeitos colaterais sistêmicos e benefícios significativos para a saúde capilar. No entanto, são necessárias mais pesquisas para determinar a segurança e eficácia a longo prazo deste tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASILIAN, ALI; FARMANI, AIDA; SABER, MINA. Clinical efficacy and safety of low-dose oral minoxidil versus topical solution in the improvement of androgenetic alopecia: A randomized controlled trial. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 23, n. 3, p. 949-957, 2024.

BRUNTON L, DANDAN R, KNOLLMANN C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 13° edição. São Paulo: AMGH Editora LTDA; 2019.

DO NASCIMENTO, ISRAEL JUNIOR BORGES *et al*. Effect of oral minoxidil for alopecia: systematic review. International journal of trichology, v. 12, n. 4, p. 147-155, 2020.

FIGUEIRÊDO A, DO EGYPTO L. Alopecia androgenética: minoxidil oral versus outras terapias medicamentosas. Revista Contemporânea, v. 2, n. 3, p. 385-408, 2022.

GUPTA A, TALUKDER M, WILLIAMS G. Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia. Journal of Dermatological Treatment, v. 33, n. 7, p. 2946-2962, 2022.

JIMENEZ-CAUHE J *et al*. Safety of low-dose oral minoxidil treatment for hair loss. A systematic review and pooled-analysis of individual patient data. Dermatologic therapy, v. 33, n. 6, p. e14106, 2020.

ROSSI A, CANTISANI C, MELIS L, IORIO A, SCALI E, CALVIERI S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2012 Jan;6(2):130-6.

SHARMA A *et al*. Low-dose oral minoxidil as treatment for non-scarring alopecia: a systematic review. International Journal of Dermatology, v. 59, n. 8, p. 1013-1019, 2020

VASTARELLA M *et al*. Efficacy and safety of oral minoxidil in female androgenetic alopecia. Dermatologic Therapy, v. 33, n. 6, p. e14234, 2020.

VILLANI A. *et al*. Review of oral minoxidil as treatment of hair disorders: in search of the perfect dose. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 35, n. 7, p. 1485-1492, 2021.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 13

O PAPEL DOS INIBIDORES DE JAKS NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA

GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
HANNAA EL HAYEK[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
THAÍS GERMANO[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
MARCOS CÉSAR FLORIAN[2]

1. Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina na Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Atopic dermatitis; Monoclonal antibodies; JAK inhibitors*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.13

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica é caracterizada por uma afecção crônica, eczematosa, com prurido severo causado pela disfunção da barreira cutânea da pele e imunidade mediada por TH2 (NAKASHIMA *et al*, 2021). A afecção possui períodos de agudização e remissão (Wood, *et al*, 2021). Também está associada a mutação do gene que codifica a filagrina (FLG), um natural hidratante, e um dos mais importantes e conhecidos fatores associados à disfunção cutânea (NAKASHIMA *et al*, 2021). Vários estudos sugerem que a disfunção da barreira cutânea causa a desregulação e ativação de proteases na epiderme, levando à produção de fatores indutores imunológicos do tipo TH2 como TSLP (HUANG, *et al*, 2022).

Os inibidores Janus Kinase (JAK) são uma nova classe de medicamentos, o qual tem ação em proteínas no sinal de Janus Kinase promovendo a tradução e ativação de transcrição (JAK-STAT) (WOOD *et al*, 2021). Esses medicamentos podem ser administrados por via oral ou via tópica, com o principal objetivo de inibir a sinalização da via JAK-STAT e minimizar a produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais estão diretamente relacionadas aos sinais clínicos da dermatite atópica, em especial o prurido (Wood, *et al*, 2021). Por se tratar de medicamentos muito recentes e com potencial de interferência em vias imunológicas, a eficácia e segurança desses estão na fase 2 e 3 e estudos clínicos (WOOD *et al*, 2021).

As células epiteliais estimulam diretamente neurônios sensoriais via TSLP para promover prurido (HUANG *et al*, 2022). Além disso, os nervos periféricos na pele expressam o receptor de IL-4 (R), que induz diretamente o prurido via IL-4/13 (HUANG *et al*, 2022). A IL-4/13 atenua a expressão de filigrana, disfunção na barreira cutânea, prurido e TH2 essa reação causa um ciclo vicioso de dermatite atópica (HUANG *et al*, 2022). Nesse contexto, a Janus quinase (JAK) transdutores de sinal e ativadores da via de transcrição (STAT) é uma das vias de sinalização a jusante destes receptores de citocina TH2, dessa forma os inibidores de JAK são candidatos promissores para o tratamento de dermatite atópica grave, uma vez que suprimem a ativação de STAT3 (via de transcrição) e melhorando, assim, a função de barreira de pele (HUANG *et al*, 2022).

Uma importante ferramenta de avaliação da área afetada e da gravidade é o EASI. O EASI (*Eczema Area and Severity Index*), é uma ferramenta para avaliar 4 regiões, a cabeça, os braços, o tronco e as pernas. O score varia de limpo (0), quase limpo (0,1 a 1,0), leve (1,1 a 7,0), moderada (7,1 a 21), grave (21,1 a 50,0) e muito grave (50,1 a 72) (KAMATA, 2023).

O objetivo deste estudo foi o de realizar a revisão de literatura acerca dos inibidores Jak (*abrocitnib, baricitinib e upadacitinib*) no tratamento de indivíduos com dermatite atópica, por meio da avaliação da eficácia e segurança de tais medicamentos.

MÉTODO

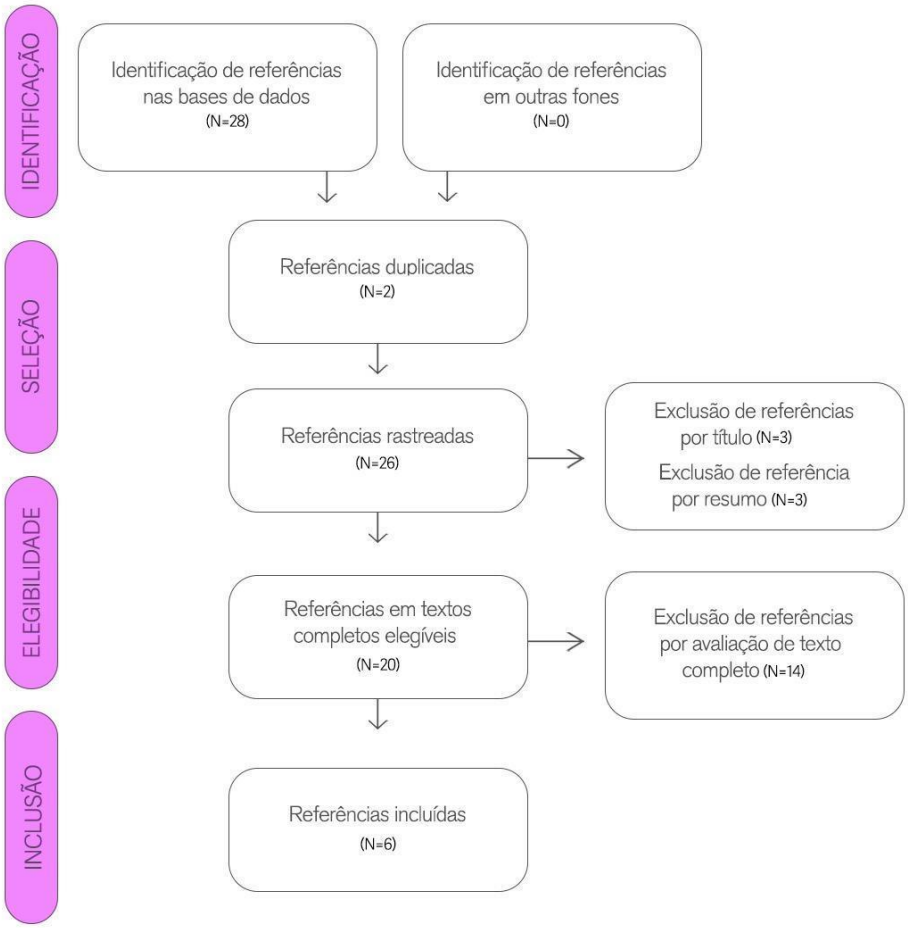
A revisão sistemática foi realizada por meio da busca de artigos nas plataformas "Pubmed" e "Google Acadêmico", com os descritores "*atopic dermatitis"; "monoclonal antibodies"; "JAK inhibitors"*. Inicialmente foram separados 28 artigos. Foram selecionados trabalhos entre os anos de 2014 a 2024, sendo excluídos trabalhos de anos anteriores. Também foram excluídos 2 artigos repetidos. Foram excluídos trabalhos com conflitos de interesse e temática diferente da proposta do trabalho. Foram escolhidos artigos na língua inglesa e

portuguesa. Assim, finalizou-se o trabalho com 6 artigos.

A pesquisa foi realizada por meio da estratégia PICO, tendo: I) a População (P): Pacientes com dermatite atópica, II) Intervenção (I): dermatite atópica, III) Comparação (C): sem grupo de comparação, IV) Contexto (Co): pacientes com dermatite atópica, com sinais clínicos médios a severos fazendo uso de inibidores de Jak, com o objetivo de responder ao questionamento "os inibidores JAK (Janus kinase) auxiliam no tratamento de dermatite atópica?".

A sistematização dos artigos foi realizada a partir da *metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) **(Figura 13.1)**.

Figura 13.1 Sistematização a partir da metodologia PRISMA



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos artigos selecionados, deu-se início à fase de aprofundamento e investigação dos conteúdos, interpretando os resultados de cada autor a partir dos seus pontos em comum e, também, das suas diferenças **(Tabela 13.1** e **Tabela 13.2)**.

Tabela 13.1 Distribuição dos artigos recuperados nas bases de dados.

	Artigo 1	**Artigo 2**	**Artigo 3**	**Artigo 4**	**Artigo 5**	**Artigo 6**
Autor e ano	Chisa Nakashima *et al*, 2021	Novin Nezamololama *et al*, 2020	I-Hsin Huang *et al*, 2022	Alicja Mesjasz *et al*, 2023	Masahiro Kamata *et al*, 2023	Hannah Wood *et al*, 2021
Objetivo	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK para tratamento de dermatite atópica	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica moderada a grave.	Analisar o uso de inibidores JAK-STAT em pessoas com dermatite atópica	Rever o uso de inibidores de JAK no tratamento personalizado em pacientes com dermatite atópica	Avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK no tratamento da dermatite atópica moderada a grave.	Verificar a eficácia e segurança dos inibidores de JAK.
Conclusão	Os medicamentos inibidores de Jak apresentam eficácia satisfatória em pacientes atípicos, melhorando a qualidade de vida e diminuindo o prurido severo dos pacientes. Incluindo os medicamentos tópicos e orais (*abrocitinib, baricitinib e upadacitinib*). A pomada *delgocitinib* 0,25% mostrou-se eficaz e segura em pacientes pediátricos.	Os medicamentos inibidores de JAK têm como alvo vias de processos inflamatórios graves, o que faz com que tragam uma melhora de sinais e sintomas em pacientes graves. Ficou comprovado que os inibidores orais de JAK (*abrocitinibe, baricitinibe e upadacitinibe*) resultam em melhoras significativas no prurido e diminuição dos sinais clínicos em adolescente e adultos portadores de dermatite atópica grave.	Os inibidores de JAK-STAT estão relacionados à melhora da barreira cutânea e melhora em relação ao prurido. Foi comprovado que medicamentos inibidores de JAK de uso tópico (*ruxolitinibe*) e de uso oral (*upadacitinibe, baricitinibe, abrocitinib*) são seguros e eficazes para o tratamento de dermatite atópica. Mas, ainda deve ser investigada a segurança a longo prazo do medicamento.	Os inibidores de JAK são promissores para os tratamentos futuros, mas ainda não estão totalmente estabelecidos na sociedade, por não ter concluído o estudo. Mas, foi comprovado a eficácia e segurança dos inibidores de JAK em pacientes com dermatite atópica moderada e grave.	Os medicamentos encontram-se na fase 2 e 3 de estudo, porém mostram-se com elevada eficácia e segurança para o tratamento de dermatite atópica. No entanto, apresentam efeitos adversos importantes.	A administração dos medicamentos anti-JAK, tais como *abrocitinin, aricitinib e upadacitinib* apresentaram melhoras significativas dos efeitos colaterais da desative atópica.

Tabela 13.2 Distribuição dos artigos recuperados nas bases de dados.

Inibidor JAKSTAT	**Classificação**	**Via de administração**	**Fase de estudo**	**Efeitos colaterais comuns**	**Doses testadas**
Abrocitnib	Seletivo JAK1	Oral	2	Infecções de trato respiratório superior	100 mg 200 mg

				Cefaleia Náusea Diarreia	Grupo placebo
Baricitinib	Seletivo JAK1 e JAK2	Oral	2	Cefaleia Nasofaringite	2 mg 4 mg Grupo placebo
Upadacitinib	Seletivo JAK1	Oral	2	Infecções de trato respiratório superior	15 mg 30 mg Grupo placebo

Discussão

A dermatite atópica é caracterizada por uma afecção crônica, eczematosa, com prurido severo causado pela disfunção da barreira cutânea da pele e imunidade mediada por TH2 (Nakashima, *et al*, 2021). Os inibidores Janus Kinase (JAK) são medicamentos que têm ação em proteínas no sinal de Janus Kinase promovendo a tradução e ativação de transcrição (JAK-STAT) (Wood, *et al*, 2021). Esses medicamentos têm como principal objetivo inibir a sinalização da via JAK-STAT e minimizar os sinais clínicos da dermatite atópica, em especial o prurido (Wood, *et al*, 2021). Assim, os inibidores Janus Kinase (JAK) escolhidos para o presente trabalho foram o *abrocitinib, baricitinib* e *upadacitinib*.

Abrocitinib

O abrocitinib (PF-04965842) é um inibidor da via JAK 1, o qual foi estudado em dosagens de 100 mg e 200 mg em um período de 12 a 16 semanas em pessoas com idade entre 12 a 75 anos. Enquanto Huang (2022) apresentou o intervalo de 12 a 68 semanas de utilização medicamentosa. Os autores Huang (2022) e Wood (2022) concordam com a eficácia do medicamento em sua dosagem máxima, com melhoras dos sintomas como prurido, da barreira cutânea e do eczema.

A droga foi aprovada pela FDA (*Food and Drug Administration*), porém na dosagem de 100 mg. Apesar de ser aprovado apenas no doseamento de 100 mg, as principais melhorias relacionadas ao IGA score (*The Investigator Global Assessment*) e ao EASI são relacionados a sua maior dose de 200mg. No entanto, segundo o autor Wood, apresenta-se diferentes percentis de melhora de acordo com as faixas etárias, no IGA em adolescentes de 12 a 17 anos *abrocitinib* de 100 mg demonstrou uma melhora de 44% em 12 semanas, enquanto o de 200 mg uma melhora de 24%. Diferentemente, da faixa etária de 18 a 75 anos no classificado pelo IGA as doses 200 mg demonstram uma maior eficácia de 43,8%, enquanto a de 100 mg de 29,6 %. No escore EASI - 75% na faixa etária de 12 a 75 anos a eficácia é de 70% em todos os pacientes.

Segundo Huang (2022), os principais efeitos adversos são: náusea, inflamações em trato respiratório superior, nasofaringite, herpes zoster, herpes simples e eczema herpético e cefaléia. Tendo, especialmente, os sintomas em trato gastrointestinal associados à dosagem utilizada. Mesjasz (2023) relatou que alguns dos pacientes da pesquisa apresentaram embolia pulmonar, quando fizeram o uso do fármaco em sua maior dosagem (200 mg).

Baricitinib

O *baricitinib* (LY3009104) trata-se de um inibidor de JAK 1 e JAK 2, segundo Mesjasz (2023) um medicamento de primeira geração. O medicamento foi testado nas doses de 1 mg, 2 mg e 4 mg, em um intervalo de 16 a 68 semanas. O medicamento ainda não foi aprovado pelo

FDA (*Food and Drug Administration*), porém foi aprovado pela EMA (*European Medicines Agency*) em 2020. Segundo Nezamololama (2020), a medicação foi testada na faixa etária de 2 a 17 anos.

De acordo com Kamata (2023), o EASI (*Eczema Area and Severity Index*), apresentou melhora de 24,8% na dose de 4 mg, 18,7% na dose de 2 mg e 8,8% na dose placebo, indicando melhora na utilização do inibidor de JAK.

Em contrapartida Kamata (2023), trouxe a melhora do EASI de: 63% na dose de 200 mg, 40% de 100 mg e 12% no grupo placebo, com a utilização do fármaco por 12 semanas. Também apontando a melhora efetiva no prurido nos pacientes. Também segundo Mesjasz (2023), houve uma diminuição do escore de prurido de 36,6% na dose de 4 mg, 29,4% em 2 mg e 12% no placebo. Mostrando assim, a melhora na dermatite e no prurido nos pacientes com dermatite atópica.

Segundo Mesjasz (2023), tendo como principais efeitos adversos a herpes zoster, herpes simples e eczema herpético e o aumento da enzima CPK. Enquanto Kamata (2023) apontou a náusea como principal efeito adverso, com 14,6% na dose de 200 mg, 6,1% de 100 mg e 2% no grupo placebo.

Upadacitinib

O *upadacitinib* (ABT-494) é um inibidor de JAK 1, JAK 2, JAK 3 e TYK2, bloqueando IL-4, IL-13 e IL-31, segundo Mesjasz (2023), estas interleucinas cruciais para os sintomas e sinais clínicos da dermatite atópica. O medicamento é aprovado para uso pelo FDA (2022) e EMA (2021), sendo utilizado nas doses de 7,5 mg, 15 mg e 30 mg, durante intervalo de 16 a 88 semanas. O fármaco foi testado na faixa etária de 12 a 64 anos.

Segundo Mesjasz (2023), o medicamento diminuiu consideravelmente o prurido, de acordo com a escala NRS (*numerical rating scale*). Sendo possível a substituição do *dupilumab* na dose de 300 mg pelo *upadacitinib*.

De acordo com Mesjasz (2023) os principais efeitos adversos são alterações em trato respiratório superior e acne. Sendo a ocorrência de infecções graves incomum e em maior quantidade no grupo placebo.

CONCLUSÃO

Portanto, a presente revisão sistemática conclui que os medicamentos inibidores de JAK apresentam melhora efetiva no controle dos sintomas da dermatite atópica, especialmente no prurido, mostrando-se assim uma excelente ferramenta para a melhoria da qualidade de vida desses pacientes. No entanto destaca-se a importância da continuidade dos estudos em doses e intervalos de administrações diferentes para trazer maior segurança e conforto aos pacientes com dermatite atópica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HUANG, I.-HSIN *et al*. JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. Frontiers in immunology, v. 13, p. 1068260, 2022.

MESJASZ, ALICJA *et al*. How to Understand Personalized Medicine in Atopic Dermatitis Nowadays?. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 8, p. 7557, 2023.

NAKASHIMA, CHISA; YANAGIHARA, SHIGETO; OTSUKA, ATSUSHI. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. Allergology International, v. 71, n. 1, p. 40-46, 2022.

KAMATA, MASAHIRO; TADA, YAYOI. Optimal use of Jak inhibitors and biologics for atopic dermatitis on the basis of the current evidence. JID Innovations, v. 3, n. 3, p. 100195, 2023.

NEZAMOLOLAMA, NOVIN *et al*. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. Drugs in Context, v. 9, 2020.

WOOD, HANNAH *et al*. Safety of Janus kinase (JAK) inhibitors in the short-term treatment of atopic dermatitis. International Journal of Dermatology, v. 61, n. 6, p. 746-754, 2022.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 14

EPIDERMÓLISE BOLHOSA: DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

ÂNGELO ANDREON FÁBRIS[1]
ANA CRISTINA SANTI DENGO[2]
CAROLINE DE QUADROS HACKENHAAR[1]
FERNANDA NYARI ZBOROWSKI[1]
GABRIELA ALBRECHT DA SILVA[1]
GIULIA ZAMARCHI LANFERDINI[1]
ISADORA BARASUOL BOTTEGA[1]
LAURA DICKOW BOERE[1]
LEONARDO ZIOTTI MORASKI[1]
LUÍZA OLIVEIRA PICCININI[1]
MARIA CLARA LAZAROTTO CHIESA[1]
MARIANA GATTI ALTAFINI[1]
MARIANA HARTMANN SOARES[1]
SOFIA PEREIRA PASA[1]
VIVIAN EICKHOFF VIEIRA[1]

1. Discente – Medicina da Universidade de Passo Fundo
2. Docente – Dermatologia em Universidade de Passo Fundo

Palavras-chave: *Epidermólise; Epidermólise bolhosa; Dermatologia*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.14

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A epidermólise bolhosa (EB) compreende um grupo de distúrbios hereditários ou adquiridos, que tem como característica principal a fragilidade cutânea com facilidade de separação entre o epitélio e o tecido conjuntivo, predispondo a formação de bolhas e/ou erosões após traumas insignificantes e fricções (BARDHAN *et al*., 2020).

Atualmente a patologia tem em sua descrição mais de 30 subtipos distintos, sendo classificadas em EB simples, é a forma mais comum (70% dos casos de EB), EB dismórfico (25%), EB juncional (5%) e a síndrome de Kindler, que é o subtipo mais raro (PETROF, *et al*. 2022).

De acordo com estimativas da *Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (Debra of America)*, a incidência de epidermólise bolhosa é de aproximadamente 19,57/1.000.000 de nascidos vivos. No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 1.600 pessoas com epidermólise bolhosa, em sua maioria crianças e adolescentes.

O diagnóstico da EB pode ser suspeitado já em recém-nascidos, quando ocorrerem bolhas ou erosões sem uma causa definida. Em crianças mais velhas e adultos, deve-se considerar essa enfermidade quando o paciente apresentar cicatrizes, mília e distrofia ungueal, por exemplo.

A base do tratamento da Epidermólise Bolhosa é o cuidado extremo no manuseio da pele para prevenir e não aumentar as lesões pré-existentes, como uso de soluções salinas isotônicas no banho e uso de curativos de silicone e de espuma. (ARBUCKLE, 2010). Quanto ao uso de medicamentos, é possível fazer uso de terapias tópicas para acelerar a cicatrização e, para prevenção e tratamento de infecções, faz-se o uso de antibióticos tópicos e antisépticos (MELLERIO, 2010).

É importante salientar que é uma doença que ainda não possui uma cura e não possui um tratamento específico. Além disso, é essencial saber que qualquer órgão com revestimento epitelial pode ser acometido.

METODO

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura baseada em livros, periódicos e em levantamento de artigos científicos publicados no período de 2010 a 2024 nas bases de dados de plataformas virtuais - incluindo, entre outros, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed, *UpToDate* e no buscador Google Acadêmico. Utilizou-se como descritores os termos: epidermólise bolhosa, epidermólise bolhosa simples, epidermólise bolhosa juncional, epidermólise bolhosa distrófica, síndrome de Kindler, dermatologia, e seus respectivos sinônimos, nos idiomas português e inglês. Foram incluídos apenas artigos publicados que tratassem do tema e estivessem disponíveis na forma online. Foram excluídos artigos publicados fora do período determinado, que não tratassem sobre o tema, indisponíveis de forma online e repetidos encontrados em diferentes bases de dados, publicações enviesadas, com amostra ou dados insuficientes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A EB pode ter causa genética ou autoimune e, devido a isso, pode ser dividida nas formas epidermólise bolhosa hereditária (EBH) ou epidermólise bolhosa adquirida (EBA), respectivamente, cada uma com seus mecanismos fisiopatológicos específicos (PORTARIA CONJUNTA N° 11, 2020).

Na EBH, sabe-se que há alteração patogênica em genes específicos que codificam proteínas estruturais fundamentais para adesão e integridade entre as camadas da pele, o que resulta na falha das estruturas que conferem estabilidade mecânica à epiderme e à zona da membrana basal. A localização da proteína afetada determina a camada cutânea onde surgirão as bolhas, devido à perda e/ou falência das estruturas juncionais em tal local, o que determina os subtipos da doença (MARIATH *et al*, 2020). Na epidermólise bolhosa hereditária simples (EBS), as mutações normalmente afetam os genes que codificam as proteínas K5 e K14, localizadas na epiderme. Na epidermólise bolhosa hereditária juncional (EBJ), principalmente no gene que codifica a laminina e na epidermólise bolhosa hereditária distrófica (EBD) ocorre no gene que codifica o colágeno tipo VII, presente na região da sub lâmina densa. Na síndrome de Kindler (SK) ocorre no gene que codifica kindlina-1 (PORTARIA CONJUNTA N° 11, 2020).

A fisiopatologia da EBA tem base, primordialmente, na autoimunidade. Nos portadores da patologia, ocorre a produção de autoanticorpos anti colágeno tipo VII, o qual é o principal componente das fibrinas de ancoragem do hemidesmossoma. Dessa forma, quando há a ligação antígeno-anticorpo, ocorre uma complexa e grave resposta inflamatória, a qual resulta na perda de adesão entre a epiderme e a derme na pele e/ou mucosas (MIYAMOTO *et al*, 2022).

Quadro Clínico

Entre as formas de EBH, destacam-se a epidermólise bolhosa simples (EBS), epidermólise bolhosa juncional (JEB), epidermólise bolhosa distrófica (DEB) e epidermólise bolhosa de Kindler (KEB). Dependendo do defeito genético específico e de suas sequelas moleculares, as características clínicas incluem bolhas, feridas e cicatrizes após pequenos traumas. As feridas podem se apresentar como agudas, crônicas, abertas (ou seja, não cicatrizam em seis semanas) ou recorrentes (com bolhas repetitivas, cicatrização e reabertura subsequente) (FINE *et al*, 2008).

Epidermólise bolhosa simples (EBS): A EBS é caracterizada por bolhas, erosões e crostas na camada epidérmica da pele após trauma por fricção, com distribuição anatômica localizada ou disseminada. O espectro de gravidade clínica é amplo, variando desde pequenas bolhas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, até manifestações extracutâneas graves (por exemplo, estenose laríngea), as quais resultam em aumento da mortalidade devido a infecção, desnutrição e insuficiência respiratória (SO, *et al*, 2022).

Epidermólise Bolhosa Juncional (JEB)

Variante mais grave caracteriza-se por bolhas e erosões generalizadas com tecido de granulação úmido, vermelho e friável que não cicatriza **(Figura 14.1)**; associada à ausência de unhas, dentes displásicos, lesões orais e estenose pilórica. A morte geralmente ocorre na primeira infância devido à desnutrição ou infecção. Expectativa de vida normal em pacientes com variante mais leve que desenvolvem bolhas, principalmente nas extremidades, que podem cicatrizar com cicatrizes atróficas. As anormalidades pigmentares incluem hipopigmentação, pigmentação mosqueada e, raramente, nevos EB. Manifestações como onicodistrofia com onicogrifose (placas ungueais espessadas, amareladas, estriadas longitudinalmente e marcadamente curvas) ou anoniquia também são comuns (LAIMER *et al*, 2010).

Figura 14.1 Epidermólise Bolhosa Juncional

Epidermólise bolhosa distrófica (DEB): As características clínicas da DEB são fragilidade da pele, bolhas, cicatrizes, alterações nas unhas e formação de milia em áreas de bolhas cicatrizadas. Como o colágeno VII também é expresso em epitélios estratificados não cutâneos, bolhas também podem ocorrer nas mucosas. Episódios repetidos de bolhas e cicatrizes graves levam à flexão de contração nos joelhos e cotovelos e à fusão dos dedos (pseudossindactilia ou "deformidades em forma de luva") das mãos e dos pés. O envolvimento da mucosa oral, gastrointestinal e ocular também é observado com frequência e pode ser grave. Pacientes com DEB apresentam alto risco de desenvolver câncer de células escamosas nas cicatrizes (FINE *et al*, 2006). Os pacientes muitas vezes morrem no início da idade adulta devido a complicações como infecção ou desnutrição grave (FEINSTEIN *et al*, 2022).

Epidermólise bolhosa de Kindler (KEB): As principais características clínicas do KEB são bolhas na pele de distribuição acral, fotossensibilidade, extensa atrofia cutânea, poiquilodermia, caracterizada pela combinação de atrofia da pele, telangiectasia e alterações pigmentares, perda da dermatoglifia **(Figura 14.2)** e alterações escleróticas. O fenótipo é progressivo ao longo da vida do paciente. Em adultos, os principais achados cutâneos são poiquilodermia e cicatrizes mucocutâneas, levando a estenoses do esôfago e do trato geniturinário, ectrópio e membranas dos dedos (LAI-CHONG *et al*, 2010).

Figura 14. 2 Perda da dermatoglifia

A EB também pode apresentar manifestações extra cutâneas, especialmente nas formas graves, como irritação conjuntival, deficiência visual progressiva (LELLI, 2010), anormalidades dentárias como hipoplasia do esmalte e hipodontia (WIEBE *et al*, 2008), bolhas intraorais, estenoses esofágicas e anais, disfagia progressiva, estenose uretral, refluxo vesicouretral, distensão e hipertrofia da bexiga e insuficiência renal crônica (MANSUR *et al*, 2007). As complicações podem envolver outros órgãos e sistemas, por exemplo, o coração e o sistema musculoesquelético. Portanto, a EB deve ser considerada uma doença multissistêmica associada a morbidade e mortalidade significativas.

Diagnóstico

O diagnóstico de epidermólise bolhosa hereditária deve ser considerada em qualquer recém-nascido que tiver bolhas e/ou erosões sem outra etiologia, já em crianças mais velhas e adultos quando houver cicatrizes, milia, distrofia ungueal, envolvimento oral ou de outros órgãos. Naqueles indivíduos que têm história de bolhas ou erosões recorrentes com início da infância, histórico familiar e alterações cutâneas desproporcionais em área de trauma, também devem manter suspeita (BRUCKNER *et al*, 2020).

Quando identificado suspeita é feito uma biópsia para imunofluorescência que será capaz de descobrir o diagnóstico, o nível de clivagem e o subtipo da epidermólise bolhosa. Na epidermólise bolhosa simples, ocorrerá formação de bolhas na epiderme e os quatro anticorpos (anti-BP230, laminina 332, colágeno tipo IV, queratina 14) mancharão a base da bolha; na juncional ocorrerá formação de bolha na lâmina lúcida e todos menos o colágeno tipo IV mancharão o teto ou a base da bolha; e na epidermólise bolhosa distrófica, todos os anticorpos mancharão o teto da bolha. Caso ele der negativo, uma microscopia eletrônica de transmissão ou uma análise mutacional pode confirmar o diagnóstico (BRUCKNER *et al*, 2020).

Se houver disponibilidade e recurso, é recomendado ser feita a análise mutacional em todos os indivíduos que obtiverem diagnóstico ou com suspeita. Ela pode ser realizada como teste primeira linha. E em alguns casos mais leves, a análise pode detectar coisas sutis que não foram detectadas na imunofluorescência (BRUCKNER *et al*, 2020).

É importante na epidermólise bolhosa hereditáira obter o histórico familiar completo e detalhado de três gerações sendo útil para identificar outros pacientes afetados. Os médicos devem criar um diagrama de linhagem preciso com base em informações coletadas com o paciente e seus familiares/responsáveis (BRUCKNER *et al*, 2020).

Já o diagnóstico da epidermólise bolhosa adquirida terá características clínicas consistentes e, ao contrário das epidermólises hereditárias, não haverá histórico familiar de doença bolhosa, além de ser rara na infância. A biópsia da pele lesada deve ser realizada e enviada para anatomopatológico. Outra biópsia deve ser realizada para a microscopia de imunofluorescência direta e indireta para avaliar a deposição de anticorpos (WOODLEY *et al*, 2022).

Na imunofluorescência direta deve apresentar depósito linear com IgG e/ou IgA e C3 na junção dermoepidérmica. E na imunofluorescência indireta, revelará anticorpos IgG circulantes anti-ZBM na junção dermoepidérmica com padrão linear. Para eliminar diagnósticos diferenciais, faz-se uso da técnica de *salt-split skin* que produz clivagem da ZMB com cloreto de sódio a 1M (RIVITTI *et al*, 2018).

Em caso de imunofluorescência indireta negativa, pode ser realizado outros estudos para melhor colocação do diagnóstico, como: microscopia eletrônica de transmissão, ELISA e microscopia imunoeletrônica direta ou indireta; o último considerado padrão ouro para diagnóstico (WOODLEY *et al*, 2022).

Tratamento

O manejo da epidermólise bolhosa envolve cuidados extremos no manuseio da pele a fim de prevenir e não agravar as lesões pré-existentes. A solução salina isotônica deve ser preconizada no banho dos pacientes para reduzir o odor corporal e o exsudato, além de beneficiar no controle da dor em feridas abertas e nas formas graves de EB (ARBUCKLE, 2010). Curativos de silicone e de espuma são ideais nas feridas primárias e devem ser removidos através da imersão no banho para evitar dor (DENYER,

2010.). A frequência da troca dos curativos depende da quantidade de exsudato e da presença de infecção. Novas terapias tópicas também são utilizadas para acelerar o fechamento das feridas abertas.

A prevenção e o tratamento de infecções são feitos com antibióticos tópicos como a mupirocina, agentes antisépticos como clorexidina e sulfadiazina de prata, banhos em água sanitária (MELLERIO, 2010). A dor e o prurido crônico são sintomas debilitantes e de difícil resolução. Anti-histamínicos, antidepressivos e gabapentina ou pregabalina oral são úteis para a coceira e para o manejo da dor são utilizados desde ansiolíticos, antiinflamatórios não esteroidais, analgésicos como paracetamol até opióides como a morfina (GOLDSCHNEIDER, *et al*, 2010).

Prevenção

A epidermólise bolhosa não tem cura e não apresenta tratamento específico que altere a sua história natural, por isso, é importante realizar a sua prevenção, e atentar-se ao fato de que todo órgão revestido por tecido epitelial tem chances de ser acometido nas formas de maior gravidade. Deve-se focar na prevenção de bolhas e das possíveis infecções, e no reparo das complicações extra cutâneas, a fim de possibilitar melhor qualidade de vida ao paciente. Considerando o benefício da orientação adequada e do acesso a recursos para a realização de curativos, além de alimentação correta, prevenção de complicações clínicas e aporte multiprofissional para o regime domiciliar (PFENDER, *et al*, 2018).

O suporte clínico objetiva a prevenção e o tratamento das bolhas, infecções, retrações e sinéquias. Ressaltando a necessidade de um manejo adequado das lesões e de evitar traumas de pele, com medidas farmacológicas e não farmacológicas, com objetivo de cicatrização adequada (LARA-CORRALES, *et al*, 2012).

CONCLUSÃO

Observou-se que a epidermólise bolhosa é uma doença genética e hereditária rara, que provoca a formação de bolhas na pele devido aos mínimos atritos ou traumas. Pode ser diagnosticada em qualquer faixa etária, acometendo tanto mulheres quanto homens, de modo que seu diagnóstico precoce possibilita melhor evolução da doença, a qual não tem cura. Destaca-se, portanto, a importância crucial do reconhecimento das principais manifestações clínicas e das diferentes formas existentes dessa patologia, sendo elas a epidermólise bolhosa hereditária (EBH) e a epidermólise bolhosa adquirida (EBA).

Devido a complexidade dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, os quais podem manifestar-se como formas extra cutâneas, o presente estudo enfatiza a primordialidade de um diagnóstico direcionado à principal suspeita, com auxílio, principalmente, de biópsia e imunofluorescência direta e indireta. Além disso, o tratamento adequado envolve cuidados extremos no manuseio da pele para prevenir e não agravar as lesões pré-existentes, combinando o uso de curativos e medicamentos orais e tópicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARBUCKLE HA. Bathing for Individuals with Epidermolysis Bullosa. Dermatologic Clinics. 2010 Apr;28(2):265–6.

BARDHAN A, BRUCKNER-TUDERMAN L, CHAPPLE ILC, FINE JD, HARPER N, HAS C, MAGIN TM, MARINKOVICH MP, MARSHALL JF, MCGRATH JA, MELLERIO JE, POLSON R, HEAGERTY AH. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020 Sep 24;6(1):78. doi: 10.1038/s41572-020-0210-0. PMID: 32973163.

BRUCKNER, A.L., & DEDEE F MURRELL, D. (2023). Diagnosis of epidermolysis bullosa.In J.L. Hand, (Ed). UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-epidermolysis-bullosa. Acesso em 09 de maio de 2024.

FEIN JA, BRUCKNER AL, CHASTEK B, ANDERSON A, ROMAN J. Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2022 Sep 29;17(1):367. doi: 10.1186/s13023-022-02509-0. PMID: 36175960; PMCID: PMC9524120.

FINE JD, EADY RA, BAUER EA, BAUER JW, BRUCKNER-TUDERMAN L, HEAGERTY A, HINTNER H, HOVNANIAN A, JONKMAN MF, LEIGH I, MCGRATH JA, MELLERIO JE, MURRELL DF, SHIMIZU H, UITTO J, VAHLQUIST A, WOODLEY D, ZAMBRUNO G. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol. 2008 Jun;58(6):931-50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18374450.

GOLDSCHNEIDER KR, LUCKY AW. Pain Management in Epidermolysis Bullosa. Dermatologic Clinics. 2010 Apr;28(2):273–82.

LAI-CHEONG JE, MCGRATH JA. Kindler syndrome. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):119-24. doi: 10.1016/j.det.2009.10.013. PMID: 19945624.

L BRUCKNER, A.; F MURRELL, D. Diagnosis of epidermolysis bullosa. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-epidermolysis-bullosa. Acesso em: 9 maio. 2024.

LAIMER M, LANSCHUETZER CM, DIEM A, BAUER JW. Herlitz junctional epidermolysis bullosa. Dermatol Clin. 2010 Jan;28(1):55-60. doi: 10.1016/j.det.2009.10.006. PMID: 19945616.

LELLI GJ JR. Kindler syndrome causing severe cicatricial ectropion. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2010 Sep-Oct;26(5):368-9. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181c4dff6. PMID: 20592640.

MANSUR AT, ELCIOGLU NH, AYDINGÖZ IE, AKKAYA AD, SERDAR ZA, HERZ C, BRUCKNER-TUDERMAN L, HAS C. Novel and recurrent KIND1 mutations in two patients with Kindler syndrome and severe mucosal involvement. Acta Derm Venereol. 2007;87(6):563-5. doi: 10.2340/00015555-0314. PMID: 17989907.

MARIATH LM, SANTIN JT, SCHULER-FACCINI L, KISZEWSKI AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. An Bras Dermatol. 2020;95:551–69.

MELLERIO JE. Infection and Colonization in Epidermolysis Bullosa. 2010 Apr 1;28(2):267–9.

MIYAMOTO D, GORDILHO JO, SANTI CG, PORRO AM. Epidermolysis bullosa acquisita. An Bras Dermatol. 2022;97:409–23.

PETROF G, PAPANIKOLAOU M, MARTINEZ AE, MELLERIO JE, MCGRATH JA, BARDHAN A, HARPER N, HEAGERTY A, OGBOLI M, CHISWELL C, MOSS C. The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. Br J Dermatol. 2022 May;186(5):843-848. doi: 10.1111/bjd.20958. Epub 2022 Mar 31. PMID: 34927719.

RIVITTI, EVANDRO A. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. Disponível em: Minha Biblioteca, (4th edição). Grupo A, 2018. Acesso em 11 de maio de 2024.

SO JY, FULCHAND S, WONG CY, LI S, NAZAROFF J, GORELL ES, DE SOUZA MP, MURRELL DF, TENG JM, CHIOU AS, TANG JY. A global, cross-sectional survey of patient-reported outcomes, disease burden, and quality of life in epidermolysis bullosa simplex. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 15;17(1):270. doi: 10.1186/s13023-022-02433-3. PMID: 35841105; PMCID: PMC9287948.

WOODLEY, T.D.; CHEN, M.; KIM, G. Epidermolysis bullosa acquisita. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidermolysis-bullosa-acquisita. Acesso em: 11 de maio de 2024.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 15

ICTIOSE DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

ÂNGELO ANDREON FÁBRIS[1]
ANA CRISTINA SANTI DENGO[2]
CAROLINE DE QUADROS HACKENHAAR[1]
EDUARDO MENDONÇA AZAMBUJA[1]
GABRIELA ALBRECHT DA SILVA[1]
GIULIA ZAMARCHI LANFERDINI[1]
LAURA DICKOW BOERE[1]
LEONARDO ZIOTTI MORASKI[1]
MARIA CLARA LAZAROTTO CHIESA[1]
MARIA EDUARDA CALDATO[1]
SOFIA PEREIRA PASA[1]
VIVIAN EICKHOFF VIEIRA[1]

1. Discente – Medicina da Universidade de Passo Fundo
2. Docente – Dermatologia em Universidade de Passo Fundo

Palavras-chave: *Ictiose; Pele seca; Dermatologia*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.15

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O termo Ictiose se refere a mais de 50 tipos de doenças monogenéticas de gravidade variável, caracterizadas por hiperqueratose generalizada, xerose e descamação da pele (VAHLQUIST *et al*., 2020). Sintomas como prurido, ectrópio e anidrose também são frequentes, sendo que a maioria dos pacientes apresenta manifestações cutâneas leves a moderadas.

A ictiose vulgar (IV) é a mais comum das ictioses, definida pela perda de função do gene da fibrina na camada granulosa da epiderme (THYSSEN *et al*., 2013), ela tende a ser mais branda em comparação com outras variantes como a ictiose arlequim (HI), ictiose epidermolítica (EI) e certos tipos de ictiose sindrômica, as quais podem ter consequências fatais para o neonato acometido.

As manifestações clínicas de pele iniciam no nascimento e persistem por toda a vida do paciente. A dermatite atópica é uma condição que pode estar associada a ictiose (THYSSEN *et al*., 2013), e vale ressaltar a semelhança biológica com outras enfermidades de pele como o eczema e a psoríase, que também são caracterizadas por inflamação e disfunção na barreira cutânea (VAHLQUIST *et al*., 2020).

A terapia com retinóides orais e cremes queratolíticos é preconizada. Embora as opções de tratamento e descobertas a respeito da patogênese da enfermidade tenham evoluído ao longo dos anos, novos métodos que visem a melhoria da qualidade de vida do paciente são de grande necessidade.

METODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa literária acerca do tema estudado, a ictiose, através da busca de publicações em bases de dados atualizadas, como UpToDate, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, além de livros e periódicos relevantes para o tema. Para a busca, foram utilizados os descritores “ictiose”, “ictiose vulgar”, “ictiose sindrômica” e “pele seca”, adequadamente traduzidos conforme o site de busca. Foram selecionados e incluídos artigos em língua portuguesa e inglesa, publicados a partir do ano de 2010, que abordam o tópico proposto para a pesquisa. Foram excluídos trabalhos enviesados, com amostra insuficiente ou sem base científica significativa. Desta seleção, resultaram os materiais que foram utilizados para compor este trabalho, cujos resultados foram apresentados de forma descritiva em um texto único.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A patogênese da ictiose (do grego *ichthys*, peixe) relaciona-se com mutações dos genes que codificam a filagrina (FLG), uma proteína responsável pela impermeabilidade e hidratação da pele, controle de pH, proteção ultravioleta (UV) e ação antimicrobiana e imunológica. As variantes da FLG acarretam, então, função de barreira epidérmica prejudicada e formação reduzida do fator hidratante natural (SMITH *et al*., 2006).

A barreira cutânea comprometida, por decorrência da mutação, resulta em retenção de corneócitos (ictiose vulgar, ictiose recessiva ligada ao X) ou em hiperplasia epidérmica (eritrodermia ictiosiforme congênita, ictiose bolhosa, síndrome de Sjögren-Larson, doença de Refsum), acompanhada por descamação anormal e acúmulo visível de escamas na superfície da pele e, na maioria dos pacientes, em algum grau de inflamação (FILHO, 2018).

O processo patogênico ocorre quando as células granulares e cornificadas se unem, resul-

tando no desaparecimento dos grânulos de queratohialina, compostos pela proteína profilagrina. Os corpos lamelares liberam seu conteúdo no espaço intercelular, enquanto os núcleos e o citoplasma são degradados. Os filamentos intermediários de queratina se agregam, e a membrana plasmática dos queratinócitos é substituída por um envelope cornificado quimicamente resistente, contendo lipídios, proteínas desmossômicas e outros peptídeos reticulados covalentemente. À medida que as células da camada cornificada se achatam, os filamentos de queratina se condensam e são reticulados dentro do envelope cornificado, formando células escamosas. Esse processo resulta em descamação disseminada e anormal, causando desconforto e interferindo nas interações sociais (MADISON, 2003).

Quadro Clínico

O quadro clínico da ictiose é bastante variável devido seus subtipos mas seus principais sintomas são xerodermia, surgimento de linhas aprofundadas marcando toda a pele (escamas de peixe), descamação, pele extremamente sensível a infecções e inflamações e piora dos sintomas no tempo frio e seco (SBD).

A ictiose vulgar (IV) tem como principais manifestações xerose, descamação, prurido e eritema. Tipicamente, apresenta escamas muito finas, achatadas e poligonais são evidentes nas superfícies extensoras das extremidades, as dobras do corpo tendem a ser poupadas e a descamação da pele geralmente não é perceptível ao nascimento ou nos primeiros meses de vida (BELDA JUNIOR *et al*., 2018). O quadro costuma se iniciar na primeira infância (entre 3 e 12 meses), podendo se agravar em clima seco. Além disso, a IV está frequentemente associada a manifestações de atopia, sendo encontrada em 25% a 50% dos pacientes (SEIDL-PHILIPP *et al*., 2020).

A Ictiose ligada ao X recessiva, é o segundo tipo mais comum e é quase que exclusivamente do sexo masculino (SBD). Apresenta alterações cutâneas simétricas nas extremidades, tronco e região cervical. Presença de escamas largas, achatadas, poligonais e escuras. (BELDA JUNIOR *et al*., 2018). As alterações cutâneas nesta condição são simétricas nas extremidades, tronco e região cervical. As escamas são largas, achatadas, poligonais e escuras. As áreas flexurais podem ou não ser afetadas, mas a região cervical é frequentemente comprometida, já as palmas, plantas e face geralmente são poupadas, com exceção da região pré-auricular com acometimento ocasional (GUTIÉRREZ-CERRAJERO *et al*., 2023).

A Ictiose lamelar caracteriza-se por eritema muito discreto e descamação da pele com escamas poligonais espessas, achatadas, aderidas pelo centro e com bordas elevadas, de coloração clara ou acastanhada, acometendo todo o corpo. Além disso, a alopecia difusa também pode ser uma manifestação clínica de IL e as unhas são uniformemente espessadas. Em climas quentes ou na ocorrência de febre, há intolerância ao calor, com piora do eritema e descamação (PORTARIA SAS/MS, 2010).

A ictiose arlequim (HI), é a forma mais grave desse grupo de doenças e é extremamente rara (BELDA JUNIOR *et al*., 2018). Ao nascimento, o recém-nascido, geralmente prematuro, apresenta pele muito espessa, com coloração esbranquiçada, semelhante a uma armadura devido às grossas placas córneas atravessadas por sulcos vermelhos e profundos. As áreas flexoras e extremidades também são acometidas, ocorrendo descamação de palmas de mãos e plantas dos pés (RENNER FW *et al*., 2019). Além disso, podem estar presentes anormalidades faciais bilaterais como ectrópio e eclábio

em decorrência da contração da pele com espessa camada queratinizada (TEKIN, KONCA *et al*., 2014), malformações do pavilhão auricular, hipoplasia do nariz, dedos e unhas má desenvolvidos, levando a deformação de mãos e pés, além de alopecia que também é comum nos acometidos pela síndrome (RENNER FW *et al*., 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico clínico da ictiose vulgar, a mais comum das ictioses, se dá pelos encontrados no exame físico, sendo eles: escama, hiperlinearidade palmar e queratose pilar. Combinado com os achados na história pessoal e familiar do paciente, que são: história de início após o nascimento, melhora com clima quente e emolientes, melhora com o avanço da idade, eczema atópico ou outras doenças atópicas em associação e histórico familiar. Para o diagnóstico não é necessária a biópsia, porém se realizada aparecerá no histopatológica redução acentuada ou ausência da camada granulosa da epiderme pela coloração com hematoxilina e eosina. O diagnóstico definitivo de ictiose vulgar é somente descoberto por teste genético, em que irá mostrar variantes patogênicas no gene FLG, porém a dificuldade de sequenciamento do gene e a heterogeneidade entre as populações causa resistência para conseguir o diagnóstico molecular (IRVINE, 2024).

A segunda ictiose mais comum é a recessiva ligada ao X, seu diagnóstico é suspeitado quando a criança apresenta pele anormalmente seca já nas primeiras semanas de vida que evolui para escamas poligonais acastanhadas, podendo ter história de nascimento por trabalho de parto prolongada e/ou cesariana não eletiva, história pessoal de criptorquidismo, achado na mãe de estriol sérico baixo no segundo trimestre de gestação e história familiar de pele escamosa afetando os parentes de sexo masculino de lado materno. Para o diagnóstico definitivo deve ser feito técnicas moleculares que mostre uma deleção ou variante patogênica no gene da esteroide sulfatase (STS) ou técnicas bioquímicas que demonstrem a ausência de atividade da enzima STS. A biópsia não é útil para o diagnóstico visto que as características da ictiose são inespecíficas (HAND, 2024).

Já a ictiose lamelar, a eritrodermia ictiosiforme congênita e outras formas de ictiose congênita autossômica recessiva tem diagnóstico clínico diferente e possuem história de membrana de colódio, eritrodermia grave ou descamação generalizada no nascimento, com histórico familiar, presença de outras manifestações cutâneas associadas. Os testes genéticos são importantes para o diagnóstico definitivo, normalmente usado um teste do tipo painel que inclui múltiplas variantes de doenças conhecidas causadoras de ictiose (CHOATE, 2024).

Nas ictioses queratinopáticas, o diagnóstico é feito pela história clínica da doença, pela história pessoal e familiar do paciente e pelo exame histopatológico que evidenciará hiperqueratose epidermolítica na ictiose epidermolítica, degeneração granular apenas na camada granulosa e nas porções superiores da camada espinhosa na ictiose epidermolítica superficial e alterações peculiares dos filamentos intermediários na ictiose de Curth-Macklin (RIVITTI, 2018).

Tratamento

O tratamento da ictiose varia conforme o subtipo clínico e a gravidade da doença, mas, de forma geral, baseia-se na minimização de fatores exacerbantes, no uso de hidratantes e queratolíticos e, se indicada, na profilaxia de infecções - feita em pacientes com hiperqueratose epidermolítica. Além disso, caso exista condi-

ções e distúrbios adjacentes, como doenças sistêmicas, esses devem ser tratados de acordo (MAZEREEUW-HAUTIER *et al*., 2019).

O uso de hidratantes faz-se fundamental, em especial após o banho e deve ser aplicado de forma abundante pelo corpo todo, dando preferência para produtos com ingredientes oclusivos e emolientes, como vaselina e óleos minerais (MAZEREEUW-HAUTIER *et al*., 2019).

O principal queratolítico utilizado para o tratamento da patologia é o propilenoglicol tópico, visando a remoção das escamas, especialmente nos casos graves da doença. Os pacientes adultos podem aplicar uma fórmula contendo 40% a 60% de propilenoglicol em água sob oclusão diariamente. Em crianças, tal fórmula deve ser aplicada sem oclusão duas vezes ao dia. A aplicação deve ser reduzida conforme melhora clínica (MAZEREEUW-HAUTIER *et al*., 2019).

Existe, ainda, a possibilidade do uso de retinóides para o tratamento da ictiose, substâncias derivadas da Vitamina A, como a tretinoína, isotretinoína e a acitretina. Os retinóides são efetivos especialmente na forma herdada da doença. Os retinóides sintéticos de via oral são os mais utilizados, mas existem certas condições que se beneficiam de cremes tópicos (MAZEREEUW-HAUTIER *et al*., 2019).

Prevenção

A ictiose, por se tratar de uma doença genética, não possui uma profilaxia. Dessa forma, os cuidados essenciais, como a hidratação da pele e o cuidado com a temperatura da água do banho, são direcionados a fim de minimizar os sintomas da doença. Embora tais medidas não consigam impedir o aparecimento da patologia, oferecem conforto e uma melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos (RIVITTI *et al*., 2018).

CONCLUSÃO

Tendo realizado uma revisão ampla da literatura sobre a ictiose, surgem vários pontos relevantes que evidenciam a importância do estudo dessa condição, como ter diferentes variantes com discrepância entre a sintomatologia e algumas inclusive com letalidade alta em neonatos.

Ademais, é notável considerar a associação da ictiose com outras enfermidades, sendo isso essencial para um manejo clínico adequado. Também, por ser uma doença de caráter genético, não existe forma de prevenção total, logo é fundamental ressaltar os cuidados para não exacerbar as manifestações.

Além dos tratamentos existentes, baseados em cremes e uso de retinóides, estão em desenvolvimento estudos focados em tratamentos moleculares com reposição de proteínas e enzimas, agentes biológicos redirecionados, agentes de moléculas pequenas e terapia genética (JOOSTEN, 2022).

Em síntese, este estudo ressalta que, apesar de ser uma enfermidade relativamente rara, é fundamental o conhecimento a seu respeito, tanto para ter o manejo clínico correto como para a conscientização acerca da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELDA JUNIOR, W *et al*. Tratado de Dermatologia. Atheneu. Capítulo, Distúrbios hereditários da queratinização - Ictioses e queratodermias palmoplantares, 3 ed, 2018.

CHOATE, KEITH. Autosomal recessive congenital ichthyoses. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/autosomal-recessive-congenital-ichthyoses?search=ictiose%20lamelar&source=search_result&selectedTitle=1%7E8&usage_type=default&display_rank=1>. 2024.

FILHO, G. BOGLIOLO - Patologia Geral. Guanabara Koogan, 6ed, 2018.

GUTIÉRREZ-CERRAJERO, C *et al*. Ichthyosis. Nature Reviews Disease Primers. 2023.

HAND, JL. X-linked ichthyosis. UpToDate, 2024. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/x-linked-ichthyosis?search=ictiose%20diagn%C3%B3stico&source=search_result&selectedTitle=5%7E75&usage_type=default&display_rank=5> Acesso em: 09 de maio de 2024.

IRVINE, AD. Ichthyosis vulgaris. UpToDate, 2024. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/ichthyosis-vulgaris?search=ictiose%20diagnostico&source=search_result&selectedTitle=4%7E75&usage_type=default&display_rank=4#>. Acesso em: 09 de maio de 2024.

JOOSTEN, MDW *et al.* New developments in the molecular treatment of ichthyosis: Review of the literature. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022.

MADISON, KC. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. Journal of Investigative Dermatology. 2003.

MAZEREEUW-HAUTIER, J *et al*. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. British Journal of Dermatology. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ictioses hereditárias: Portaria SAS/MS nº 13, de 15 de janeiro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2010.

RENNER, FW *et al*. Ictiose congênita de Arlequim: relato de um caso. Journal of Health & Biological Sciences. 2019.

RIVITTI, Evandro A. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. Grupo A, 4 ed, 2018.

SEIDL-PHILIPP, M *et al*. Spectrum of ichthyoses in an Austrian ichthyosis cohort from 2004 to 2017. Journal of the German Society of Dermatology JDDG. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Ictiose. Disponível em: < https://www.sbd.org.br/doencas/ictiose-2/#:~:text=O%20sintoma%20da%20ictiose%20vulgar,fina%20e%20lamelar%20da%20pele. >. Acesso em 09 de maio de 2024.

SMITH, FJ *et al*. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. Nature Genetics. 2006.

THYSSEN, JP *et al*. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. British Journal of Dermatology. 2013.

TEKIN, M *et al*. Harlequin ichthyosis: The third babies with harlequin ichthyosis in a Family. Turkish Archives Pediatrics. 2014.

VAHLQUIST, A *et al*. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. Acta Dermato Venereologica. 2020.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 16

PAPEL DA GENÉTICA E DA EPIGENÉTICA NAS DOENÇAS CUTÂNEAS: PERSPERCTIVAS PARA A MEDICINA PERSONALIZADA

ANA LUIZA CUNHA SILVA[1]
BEATRIZ HUNGRIA STEFANELLI[1]
LARISSA JOANNY ALKIMIN[1]
MARIA FERNANDA FARAH FADEL[1]
GIOVANA SPECIAN CHAVES[1]
MANUELA PERRI MARIN[1]
JOÃO PEDRO FABRINI DA SILVA[1]
FRANCINE M. BELINETTI[2]

1. Discente – Graduanda em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná
2. Docente – Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR, Câmpus Londrina

Palavras-chave: *Epigenética; Doenças cutâneas; Genodermatoses*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.16

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, desempenha um papel vital como barreira protetora contra lesões e infecções. Seu funcionamento adequado depende da integração e comunicação entre diferentes tipos de células, cada uma expressando moléculas específicas que denunciam suas propriedades flexíveis e rígidas (BERNARDO, 2019). No entanto, mutações genéticas podem comprometer essas propriedades e desencadear uma variedade de doenças de pele hereditárias, conhecidas como genodermatoses (HARPER, 2004).

A pele é composta por células de origem mesenquimal e epitelial, incluindo queratinócitos na epiderme e fibroblastos na derme, que desempenham papéis cruciais na manutenção da integridade estrutural e funcional (JUNQUEIRA, 2017). Mutações em genes que codificam proteínas estruturais, como queratinas e proteínas de adesão intercelular, foram identificadas como causadoras de várias genodermatoses. (YAMANISHI, 1996).

Nas últimas décadas, avanços na pesquisa genética têm permitido a identificação de genes envolvidos em uma ampla gama de doenças cutâneas, tanto monogênicas quanto complexas. Técnicas clássicas de genética têm sido cruciais para entender a base genética das doenças cutâneas monogênicas (BANERJEE, 2011). Com o surgimento de tecnologias avançadas, como estudos de associação genômica ampla (GWAS) e técnicas de sequenciamento de próxima geração (NGS), a compreensão das doenças de pele complexas tem avançado significativamente (DESTEFANO, 2014). Estudos integrativos que combinam dados genômicos e de expressão têm revelado padrões de metilação do DNA e a importância de pequenos RNAs não codificantes, como os microRNAs, na patogênese de doenças de pele complexas relacionadas ao sistema autoimune (BANERJEE, 2011).

METODO

A fim de realizar um levantamento bibliográfico adequado, foram consultados, nos meses de março a maio de 2024, referências sobre a temática do papel da genética e da epigenética nas doenças cutâneas e as perspectivas futuras para a medicina personalizada, nas bases de dados: PubMed; SciElo; Google acadêmico e *Up to Date*. Foram utilizados os seguintes descritores: Genética; Epigenética; Metilação de DNA; Modificação de histonas; Dermatopatias genéticas. Desta busca foram encontrados 4.530 artigos, resultantes de pesquisas primárias quantitativas, qualitativas e estudos teóricos.

Como critério de inclusão, definiu-se o período de publicação de 28 anos de artigos publicados em inglês e português, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise e ensaios clínicos, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram excluídos 4.497 artigos, totalizando uma amostra final de 33 artigos, os quais foram submetidos a leitura minuciosa e coleta de dados.

Como critério de inclusão, definiu-se o período de publicação de 28 anos de artigos publicados em inglês e português, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise e ensaios clínicos, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram excluídos 4.497 artigos, totalizando uma

amostra final de 33 artigos, os quais foram submetidos a leitura minuciosa e coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos Genéticos e Epigenéticos

A genética e a epigenética são um campo de estudo sólido e de longo alcance. Sendo assim, existem evidências de que alterações epigenéticas do genoma, como metilação do DNA e alterações de histonas, podem ter influência sobre certas doenças de pele. É importante compreender as bases fundamentais da genética antes de compreendermos como ela afeta as principais doenças cutâneas (HE *et al*., 2022).

A investigação genética teve um impacto significativo na nossa compreensão do mundo vivo, concentrando-se nos mecanismos moleculares e celulares centrados no DNA, que se tornou um símbolo para as ciências da vida. Cabe ressaltar que a Genética é a investigação de todos os aspectos do gene, por outro lado, genes são referidos como os componentes essenciais da informação biológica. Nesse sentido, a ciência biológica se expandiu para o campo da genética molecular, que trata de um ou mais genes simultaneamente como resultado da descoberta do DNA. Ademais, a essência física do organismo é sua forma, incluindo tamanho, aparência, cor, cheiro, comportamento e outros aspectos. As proteínas são o principal componente da forma, sendo elas estruturais, enzimáticas ou reguladoras. As proteínas estruturais ajudam a construir estruturas externas e internas, as enzimáticas catalisam reações e as reguladoras ativam ou desativam a atividade gênica, como o citoesqueleto (GRIFFITHS, 2015).

O termo "epigenética" refere-se a mudanças na expressão gênica que podem ser transmitidas sem alterar a sequência principal do DNA. A metilação do DNA e a modificação de histonas são dois dos principais mecanismos que contribuem para esse fenômeno. A repressão de genes e elementos transponíveis é causada pela metilação do DNA, que afeta a organização da cromatina. As modificações pós-traducionais que podem ocorrer nas proteínas histonas são muitas e podem ocorrer em vários aminoácidos e posições diferentes. Essas modificações criam várias combinações em um verdadeiro "código de histona" e são interpretadas por vários fatores celulares. A transcrição genética é controlada por marcadores epigenéticos complexos, e pequenos erros podem causar doenças como pele, câncer e distúrbios genéticos, levando a extensas pesquisas sobre a reparação desses defeitos epigenéticos (DE OLIVEIRA, 2012).

Dessa forma, é essencial relacionar a metilação do DNA e a modificação de histonas para entender o papel da epigenética nas doenças cutâneas. O mecanismo de silenciamento mais conhecido para modificações epigenéticas é a metilação do DNA. Este processo consiste na adição de um radical metil (CH3) ao carbono 5 de Citosina, que normalmente é seguida por Guanina (dinucleotídeo CpG), catalisado pelas enzimas DNA metiltransferases (DNMTs). Já as modificações de histonas, como interferem na condensação da cromatina, que é estritamente relacionada às áreas de acesso do DNA à maquinaria transcricional, elas podem recrutar e/ou impedir o acesso a proteínas efetoras não-histona. Isso permite que as modificações de histona atuem na regulação da transcrição gênica (PAULSEN; FERGUNSON-SMITH, 2001).

Os mecanismos epigenéticos são complexos e podem causar doenças como doenças de pele devido a alterações na fisiologia normal da célula. Devido ao grande número de doenças causadas por alterações epigenéticas, numerosos estudos têm sido realizados para encontrar

medicamentos que possam corrigir esses defeitos. Muitos agentes podem inibir enzimas que alteram a metilação do DNA ou a modificação da histona, mas os mecanismos que governam estas enzimas permanecem desconhecidos (DE OLIVEIRA, 2012).

Relação entre Genética, Epigenética e Doenças Cutâneas

Vitiligo

O vitiligo é uma doença cutânea que resulta na formação de manchas e despigmentação da pele. Não importa gênero, idade ou etnia, esta doença pode atingir 4% da população global. É causado pela falta de produção de uma proteína conhecida como melanina, cujo aumento das manchas ocorre por centrifugação. Estudos anteriores mostraram que as mulheres foram as mais afetadas, mas pesquisas mais recentes mostram que todos os sexos são afetados. Várias teorias foram desenvolvidas para tentar explicar o que causa o vitiligo; fatores emocionais, genéticos e fatores ambientais estão entre as muitas teorias. As máculas geralmente aparecem em locais com maior exposição solar, como a face, o cotovelo e o dorso das mãos. A doença também pode afetar os pelos do corpo, alterando sua cor ou tornando-os brancos (NETO, 2015).

Além disso, a teoria mais provável para explicar o surgimento do vitiligo é que os fatores de risco genéticos e os fatores desencadeantes ambientais geralmente contribuem para doenças autoimunes. O vitiligo também pode ser classificado como uma doença autoimune, órgão-específica ou sistêmica, em que os sintomas ocorrem frequentemente juntos e em uma variedade de combinações. Apesar de não causar incapacidade física, o vitiligo pode causar grandes efeitos psicossociais, prejudicando significativamente a qualidade de vida de uma pessoa (DA LUZ, 2014).

A incidência desta condição pode ser influenciada pela diversidade nas sequências dos genes envolvidos na biossíntese da melanina. Essa diversidade genética também pode variar com as proporções de eumelanina e feomelanina produzidas, que afetam diretamente o fenótipo de pigmentação resultante (PEREIRA, 2022).

Vale ressaltar que mais de 100 genes afetam a coloração do corpo humano. *Agourl Signaling Protei*n (ASIP), *Melanocortin Receptor* I (MCIR), c-*KIT ligand* (KITLG) e *Basonuclin* 2 (BNC2) estão entre eles. Adaptações à radiação ultravioleta (RUV) e a produção de vitamina D são as razões pelas quais esta pletora de genes permite uma grande diversidade fenotípica observada em todo o mundo (PARRA, 2007). Nesse sentido, fenótipos mais claros indicam que a produção de vitamina D é mais eficiente em regiões com baixa incidência de RUV e latitudes maiores, mas fenótipos mais escuros estão relacionados a maior proteção contra a radiação, principalmente em regiões com alta RUV e latitudes baixas (HUANG *et al*., 2021).

O estudo de PEREIRA relata que foram encontradas nos genes BNC2, KITLG, ASIP e MCIR um total de 788 sítios de variação. Além disso, foram descobertas 121 conexões com os fenótipos de pigmentação investigados. A única variação relacionada ao fenótipo vitiligo foi encontrada nos genes BNC2 e KITLG. Duas variantes no gene BNC2, localizadas na região intrônica do transcrito principal, mas na região promotora de um transcrito diferente, foram associadas ao vitiligo com o efeito de confusão da ancestralidade. Essa associação apareceu após a aplicação da ancestralidade como covariável. Para o gene KITLG, o alelo A da variante rs188394671 foi relacionado ao desenvolvimento de vitiligo com p = 2,04,10-05 e OR = 30,77. Porém, essa associação não permaneceu relevante após aplicação da ancestralidade da

amostra como covariável no teste (PEREIRA, 2022).

Sendo assim, uma nova abordagem para lidar com essa condição dermatológica são as terapias inovadoras para vitiligo, que podem ter um impacto significativo na autoestima dos pacientes e na qualidade de vida deles. Para aqueles que não respondem às convenções ou outras disposições disponíveis, essas terapias são excelentes alternativas. A escolha da terapia mais adequada é importante porque existem várias opções e é importante estudar essas diferenças para ajudar os pacientes e os médicos a tomar decisões informadas. A personalização do tratamento deve levar em consideração as necessidades exclusivas de cada paciente, incluindo seu histórico médico e condições clínicas (EMERICK, 2024).

Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, que se manifesta com períodos de remissão e pode, por vezes, afetar as articulações, embora sua origem seja desconhecida. Essa condição atinge cerca de 1 a 2% da população geral (AZULAY *et al*., 2017). Observa-se, há muito tempo, que a psoríase ocorre com maior frequência entre parentes de primeiro e segundo grau dos afetados do que na população em geral, sendo ainda mais comum entre gêmeos monozigóticos do que dizigóticos (DAND *et al*., 2020). Também é caracterizada pela proliferação excessiva de queratinócitos e pela infiltração de células do sistema imunológico, como células T e macrófagos. Nesse contexto, uma hipótese recorrente sobre a patogênese da psoríase sugere uma ativação e migração anormais de células T para a pele, seguida pela agregação de células inflamatórias e desenvolvimento de placas psoriáticas, com a participação de células T CD4+ e CD8+ (CHANDRA *et al*., 2015).

Atualmente, há a compreensão que a psoríase seja desencadeada pela interação de influências genéticas, epigenéticas e ambientais, com sua diversidade genética e modificações epigenéticas potencialmente influenciadas por fatores ambientais (ZENG *et al*., 2017). Estudos mais recentes revelaram que elementos epigenéticos, como a metilação do DNA desregulada, a modificação anômala das histonas e a expressão de miRNA, têm papel significativo no desenvolvimento e avanço da psoríase (CHANG; LU, 2020).

A região PSORS1, localizada no cromossomo 6p21.3 e com 220 kb de extensão, foi identificada como a mais associada ao risco de psoríase. Esta região tem o maior efeito conhecido, contribuindo estimadamente com 35% a 50% da hereditariedade da doença, e é considerada o local mais replicado para a psoríase (MAHIL; CAPON; BARKER, 2015). Além disso, a região PSORS1 está situada no intervalo de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), que predominantemente contém genes relacionados à apresentação de antígenos. Essa área também inclui o gene candidato corneodesmosina (CDSN), responsável pela codificação de uma proteína desmosomal que participa da coesão e descamação dos queratinócitos (DAND *et al*., 2020). No entanto, a forte ocorrência de desequilíbrio de ligação (LD) em toda essa região dificulta a identificação do alelo de suscetibilidade subjacente à doença. O LD é o fenômeno pelo qual os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) próximos no genoma são herdados juntos. Portanto, identificar o SNP responsável pela doença entre outros associados estatisticamente dentro do mesmo bloco de LD é um desafio considerável (MAHIL; CAPON; BARKER, 2015).

A respeito da epigenética, a proteína relacionada ao *frizzled* secretada (SFRP) 4 age como

um regulador negativo da via de sinalização Wnt. Ele tem a capacidade de inibir diretamente a proliferação anormal dos queratinócitos, que é induzida por citocinas pró-inflamatórias. Somado a isso, a alta metilação do promotor desse gene resultou na regulação negativa epigenética do SFRP4 na pele inflamada de pacientes com psoríase. Essa regulação negativa contribui para o aumento anormal do epitélio na psoríase (ZENG *et al*., 2017)

As modificações nas histonas também possuem um papel significativo na epigenética da doença em questão. Pesquisas revelaram uma hipoacetilação global da histona H4 em células de pacientes com psoríase, demonstrando correlação com a atividade da doença. Observou-se também uma superexpressão do mRNA para histona deacetilase-1 (HDAC1) e uma redução na expressão de enzimas que acetilam histonas, como P300, CBP e SIRT1, mostrando a relevância das alterações histônicas nessa condição cutânea. Além disso, foi associada a diminuição da expressão de SIRT1 com a hiperproliferação de queratinócitos na psoríase (CHANDRA *et al*., 2015).

O miRNA-31, induzido pelo NF-kB, é um dos miRNAs mais dinâmicos identificados na pele de pacientes com psoríase e modelos de camundongos, promovendo a proliferação anormal de queratinócitos. A fosfatase de proteína 6 (ppp6c) atua como um regulador negativo, restringindo a progressão do ciclo celular. O aumento do miR-31 inibe a expressão de ppp6c, aumentando a proliferação de queratinócitos. O RNA longo não codificante (lncRNA), como o PRINS e o GIP3, afeta a diferenciação epidérmica e a sensibilidade à apoptose (ZENG *et al*., 2017).

Desse modo, a medicina personalizada é o futuro para a psoríase, usando perfis genéticos individuais para definir subtipos específicos de psoríase, seu curso clínico, a resposta a medicamentos e possíveis reações adversas. Estudos maiores sobre variantes genéticas relacionadas à psoríase são necessários antes desse objetivo ser alcançado. Com o avanço das tecnologias genéticas, há uma grande oportunidade para entender melhor a base genética da psoríase e desenvolver terapias mais direcionadas para essa doença atualmente incurável (MAHIL; CAPON; BARKER, 2015).

Dermatite Atópica

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele comum, que se manifesta por pele seca e lesões como eczema, acompanhadas de coceira persistente. A DA apresenta um curso prolongado de agravamento e alívio, o que pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (CHEN; ZENG; LU, 2023). Por várias décadas, a taxa de ocorrência dessa condição experimentou um aumento constante, não apenas em nações com níveis mais elevados de urbanização e desenvolvimento econômico, mas também em países em desenvolvimento. Além disso, a DA se tornou uma das doenças de pele mais prevalentes na infância (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

É importante destacar que a DA é definida por falhas na barreira cutânea, disfunção imunológica e mudanças no microbioma da pele. Devido a essas questões, a DA também está associada a uma série de condições coexistentes, que incluem causas genéticas, infecciosas e autoimunes (FENNER; SILVERBERG, 2018). As linhagens da epiderme, originadas no ectoderma, são importantes nesse contexto. Durante o processo de diferenciação epidérmica, os queratinócitos da camada basal se deslocam para cima, formando as camadas diferenciadas espinhosas, granulares e cornificadas, mantendo a integridade das estruturas e componentes da

epiderme, como a queratina, filagrina (FLG), conexões intercelulares, envelope queratinizado, e concentração de lipídios e cálcio (CHEN; ZENG; LU, 2023).

Essa integridade é comprometida em indivíduos com mutações no gene FLG, resultando em pele seca, pH cutâneo elevado, colonização por estafilococos e maior suscetibilidade a produtos químicos e alérgenos, o que aumenta significativamente o risco de DA. A maioria dos portadores de mutações no FLG desenvolve a doença nos primeiros 2 anos de vida, o que indica a precocidade dessas mutações na patogênese da DA. A pesquisa pediátrica, impulsionada por essa descoberta, enfatiza a importância da barreira cutânea primária. Estudos indicam que a pele seca ao nascer pode predizer a DA futura, e o uso precoce de emolientes em bebês de alto risco pode reduzir essa probabilidade. A falta de FLG, seja de natureza primária ou secundária, aumenta a penetração de alérgenos e, consequentemente, um maior risco de sensibilização. Isso explica a associação com outras condições alérgicas, como asma, rinite e alergias alimentares em pacientes com DA (THYSSEN; RINNOV; VESTERGAARD, 2020).

Além disso, ocorrem mudanças epigenéticas que afetam genes relacionados à regulação da resposta imunológica e à estrutura da epiderme. A metilação do DNA é um mecanismo epigenético significativo nesse processo, modulando a expressão gênica por meio de alterações na atividade dos promotores gênicos. Estudos de associação epigenômica revelaram diferenças marcantes na metilação do DNA em pacientes com DA em comparação com indivíduos saudáveis, afetando genes envolvidos na diferenciação e proliferação dos queratinócitos, bem como na resposta imunológica, incluindo genes da família S100A (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021).

Os miRNAs emergiram como reguladores críticos na DA, influenciando a expressão gênica pós-transcricionalmente. Eles desempenham papéis importantes em processos inflamatórios, apoptose de queratinócitos e diferenciação celular, regulando genes envolvidos na polarização Th2, função dos linfócitos T regulatórios, junções celulares, proliferação e apoptose de queratinócitos epidérmicos, além da síntese de citocinas e quimiocinas. Especificamente, o miR-155 é significativamente superexpresso em linfócitos T infiltrantes em lesões de pele com DA (SROKA-TOMASZEWSKA; TRZECIAK, 2021). Ele direciona sua ação ao antígeno associado ao linfócito T citotóxico-4 (CTLA-4), um regulador essencial da ativação das células T na pele. A superexpressão de miR-155 sugere uma redução na atividade do CTLA-4 e um aumento na proliferação das células T, contribuindo para a inflamação crônica cutânea (SONKOLY *et al*., 2010).

Nos últimos anos, houve avanços significativos na compreensão da patogênese da DA, acompanhados pelo desenvolvimento de novos medicamentos. Em particular, tornou-se claro que a disfunção da barreira cutânea, a inflamação cutânea e a coceira intensa estão mais intimamente relacionadas à condição patológica completa. No futuro, uma investigação mais aprofundada das condições patológicas, especialmente para entender o mecanismo subjacente à variação da DA entre os pacientes, é esperada para melhorar as opções terapêuticas (NAKAHARA *et al*., 2021). Ademais, uma análise detalhada das alterações epigenéticas pode estabelecer os fundamentos para a criação de novas classificações moleculares da condição e

para a elaboração de tratamentos personalizados, requerendo um esforço constante (CHEN; ZENG; LU, 2023)

Câncer de Pele

A etiologia do câncer de pele está intrinsecamente ligada à exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV), principal causa dessa doença. A radiação UV presente na luz solar é responsável por induzir danos ao DNA das células da pele, promovendo assim a proliferação anormal dessas células (PENTA; SOMASHEKAR; MEERAN, 2018). Desse modo, pode haver desenvolvimento de melanoma maligno, originado das células melanocíticas, ou de câncer de pele não melanoma (CPNM), o tipo mais comum, que inclui carcinoma de células escamosas (CCE) e carcinoma de células basais (CBC) (HASAN *et al*., 2023). A exposição prolongada à radiação UV também pode desencadear a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ativar vias inflamatórias na pele, contribuindo para a progressão do câncer. Além da radiação UV, outras causas do câncer de pele incluem a exposição a substâncias químicas, vulnerabilidade genética e infecções virais, como o papilomavírus humano (HPV) (PENTA; SOMASHEKAR; MEERAN, 2018). Em cerca de 25% dos casos de CPNM, um sinal cutâneo pré-existente pode evoluir para mieloma múltiplo (MM), o que aumenta significativamente o risco de recorrência dessa forma específica de câncer de pele (HASAN *et al*., 2023).

As alterações epigenéticas são fundamentais para o desenvolvimento do câncer de pele, principalmente através da hipermetilação do promotor, que desativa genes que normalmente suprimiriam o crescimento tumoral. Esse processo envolve a metilação das ilhas CpG no promotor, levando à redução da atividade genética. A metilação do DNA, conduzida pelas DNMTs, é um mecanismo epigenético que pode ser transmitido de forma hereditária sem modificar a sequência do DNA. Aproximadamente metade dos genes supressores de tumores inativados em cânceres são afetados por mecanismos epigenéticos. A hipermetilação do DNA é uma ocorrência comum no silenciamento de genes supressores de tumores, frequentemente ligada a mudanças nas DNMTs. Além disso, as modificações nas histonas, como metilação e acetilação, também exercem influência na regulação da expressão gênica em cânceres (NANDAKUMAR; VAID; KATIYAR, 2011).

Diferentes padrões de expressão de miRNAs foram observados em diversos tipos de câncer de pele, com ênfase especial no melanoma cutâneo. Por exemplo, o miRNA-214, cuja regulação foi identificada como alterada nesse tipo de câncer, desempenha um papel na coordenação de importantes vias de sinalização celular, como PTEN/AKT, β-catenina e receptores tirosina quinase, além de influenciar características das células cancerígenas, como sua capacidade de se proliferar, invadir tecidos adjacentes e induzir a formação de novos vasos sanguíneos. Ademais, foi observada uma associação entre o estado de metilação do miRNA-148a e o câncer de pele, sugerindo seu potencial como um biomarcador prognóstico (NEAGU *et al*., 2020).

Estudos indicaram que a metilação do miR-148a está aumentada em tecidos tumorais em comparação com tecidos saudáveis. Essa modificação está correlacionada com diversos aspectos clínicos, como idade do paciente, grau de diferenciação celular e disseminação do câncer para os gânglios linfáticos, bem como com a sobrevida dos pacientes. É importante destacar que esses miRNAs podem desempenhar funções ambivalentes, tanto promovendo quanto inibindo o crescimento tumoral, refletindo sua complexa regulação no contexto específico do

câncer de pele. Essas descobertas fornecem contribuições substanciais para o avanço da literatura científica no desenvolvimento de abordagens inovadoras para diagnóstico, prognóstico e terapia do câncer de pele (NEAGU *et al*., 2020).

CONCLUSÃO

Os avanços na pesquisa genética nas últimas décadas têm permitido uma compreensão mais aprofundada da genética e epigenética por trás de doenças cutâneas, como vitiligo, psoríase, dermatite atópica e câncer de pele. Nesse sentido, para entender o papel da epigenética nessas genodermatoses é essencial relacionar as alterações do genoma mais comuns a essas doenças: a metilação do DNA e alterações de histonas e expressão de microRNAs. Essas alterações podem afetar a expressão gênica, alterando a fisiologia normal da célula e contribuindo para fenótipos clínicos variáveis, bem como as genodermatoses citadas. A identificação desses genes e variantes genéticas tem sido crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas, abrindo caminho para uma medicina personalizada mais eficaz que altera positivamente todo o prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R.; AZULAY-ABULAFIA, L. Dermatologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

BANERJEE, JAIDEEP; CHAN, YUK CHEUNG; SEN, CHANDAN K. MicroRNAs in skin and wound healing. Physiological Genomics, v. 43, n. 10, p. 543-556, 2011. DOI: https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00157.2010.

BERNARDO, ANA FLÁVIA CUNHA; SANTOS, KAMILA DOS; SILVA, DÉBORA PARREIRAS DA. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. Revista Saúde em Foco, v. 1, n. 11, p. 1221-1233, 2019.

CHANG, C.; LU, Q. Epigenetics in Allergy and Autoimmunity. Singapore: Springer Singapore, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-7784-6.

CHANDRA, A. *et al*. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. Molecular Immunology, v. 68, n. 2, p. 657-667, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.08.007.

CHEN, C.; ZENG, J.; LU, J. Critical role of epigenetic modification in the pathogenesis of atopic dermatitis. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, v. 89, n. 5, p. 700–709, 2023. DOI: https://doi.org/10.25259/IJDVL_575_20.

DA LUZ, LORENA LOPES; PARTATA, ANETTE KELSEI. Vitiligo e seu tratamento. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v. 7, n. 3, 2014.

DAND, N. *et al*. Psoriasis and genetics. Acta Dermato-Venereologica, v. 100, n. 3, p. 55–65, 2020. DOI: https://doi.org/10.2340/00015555-3408.

DE OLIVEIRA, JAQUELINE CARVALHO. Epigenética e doenças humanas. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 33, n. 1, p. 21-34, 2012. DOI: https://doi.org/10.5433/1679-0367.2012v33n1p21.

DESTEFANO, GINA M.; CHRISTIANO, ANGELA M. The genetics of human skin disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 4, n. 10, p. a015172, 2014. DOI: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015172.

EMERICK, MARIA GABRIELLE DUTRA MARTINEZ *et al*. Novas Perspectivas no Tratamento de Vitiligo: Terapias Emergentes e Novas Medicações. Brazilian Journal of Implantology and Health Science, v. 6, n. 4, p. 2042-2054, 2024.

FENNER, J.; SILVERBERG, N. B. Skin diseases associated with atopic dermatitis. Clinics in Dermatology, v. 36, n. 5, p. 631–640, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.008

GRIFFITHS, ANTHONY J. F.; WESSLER, SUSAN R.; CARROLL, SEAN B.; DOEBLEY, JOHN. Introdução à Genética. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

HASAN, N. *et al*. Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. Molecular Cancer, v. 22, n. 1, 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-023-01771-8

HE, J. *et al*. Application of epigenetics in dermatological research and skin management. Journal of Cosmetic Dermatology, v. 21, n. 5, p. 1920-1930, 2022. DOI: https://doi.org/10.1111/jocd.14355

HUANG, X. *et al*. Dissecando dinâmicas e diferenças de pressões seletivas na evolução da pigmentação humana. Biology Open, v. 10, n. 2, 15 fev. 2021. DOI: https://doi.org/10.1242/bio.053256

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia Básica. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.

MAHIL, S. K.; CAPON, F.; BARKER, J. N. Genetics of psoriasis. Dermatologic Clinics, v. 33, n. 1, p. 1–11, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.det.2014.09.002.

NAKAHARA, T. *et al*. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. The Journal of Dermatology, v. 48, n. 2, p. 130–139, 2021. DOI: https://doi.org/10.1111/1346-8138.15733.

NANDAKUMAR, V.; VAID, M.; KATIYAR, S. K. (-)-Epigallocatechin-3-gallate reactivates silenced tumor suppressor genes, Cip1/p21 and p16INK4a, by reducing DNA methylation and increasing histones acetylation in human skin cancer cells. Carcinogenesis, v. 32, n. 4, p. 537–544, 2011. DOI: https://doi.org/10.1093/carcin/bgr015.

NEAGU, M. *et al*. MiRNAs in the diagnosis and prognosis of skin cancer. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 8, 2020. DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00071.

NETO, AMÉLIA TEREZA MENEZES *et al*. Vitiligo: O problema que não está apenas na pele. Revista Interdisciplinar Pensamento Científico, v. 1, n. 2, 2015.

NUSSBAUM, ROBERT. THOMPSON & THOMPSON Genética Médica. Elsevier Brasil, 2008.

PARRA, E. J. Variação da pigmentação humana: Evolução, bases genéticas e implicações para a saúde pública. American Journal of Physical Anthropology, v. 134, n. S45, p. 85-105, 2007. DOI: https://doi.org/10.1002/ajpa.20772.

PENTA, D.; SOMASHEKAR, B. S.; MEERAN, S. M. Epigenetics of skin cancer: Interventions by selected bioactive phytochemicals. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine, v. 34, n. 1, p. 42–49, 2018. DOI: https://doi.org/10.1111/phpp.12356.

PEREIRA, ALISON LUÍS EBURNEO. Diversidade genética das regiões regulatórias e exônicas dos genes ASIP, MC1R, KITLG e BNC2 e sua implicação na manifestação de vitiligo em amostra da população brasileira. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SONKOLY, E. *et al*. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte–associated antigen 4. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 126, n. 3, p. 581-589.e20, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.048

SROKA-TOMASZEWSKA, J.; TRZECIAK, M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 8, p. 4130, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22084130

THYSSEN, J.; RINNOV, M.; VESTERGAARD, C. Disease mechanisms in atopic dermatitis: A review of aetiological factors. Acta Dermato-Venereologica, v. 100, n. 12, p. adv00162, 2020. DOI: https://doi.org/10.2340/00015555-3490

ZENG, J. *et al*. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *The Journal of Dermatology*, v. 44, n. 8, p. 863–872, 2017.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 17

ABUSO E VIOLÊNCIA CONTRA A CRIANÇA E O ADOLESCENTE: ANÁLISE E SISTEMATIZAÇÃO DO MANEJO CLÍNICO-DERMA-TOLÓGICO

YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
THAÍS GERMANO[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
ANA LUIZA BARBOSA[1]
GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
HANNAA EL HAYEK[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
MAURÍCIO MOTA DE AVELAR ALCHORNE[2]

1. Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho
2. Docente – Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Maus-tratos infantis; Saúde do adolescente; Assistência integral à saúde da criança*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.17

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Crianças e adolescentes são as principais vítimas de violência no Brasil, sendo este motivo uma das principais causas de óbitos de indivíduos entre 01 e 19 anos de idade. Estima-se que pelo menos 25 crianças menores de quatro anos de idade sejam vítimas de maus-tratos todos os dias. Embora a violência interpessoal se apresente sob várias perspectivas, uma das formas mais prevalentes é o abuso e negligência infantil (CAN).

De acordo com a OMS, a CAN refere-se ao abuso físico, sexual e psicológico, bem como à negligência de recém-nascidos, crianças e adolescentes por pais, responsáveis e outras figuras de autoridade. A violência infantil é um fenômeno complexo e polissêmico e sua ocorrência está intimamente relacionada ao território, a estrutura familiar e ao ambiente escolar nos quais a criança está inserida, servindo estes como principais fatores de agravo ou de proteção. Desde 2011 a violência contra a criança e o adolescente é de notificação obrigatória, na tentativa de estabelecer políticas públicas para a amenização e resolução do problema. A lei no 13.431, de 4 de abril de 2017, e o Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), de 1990, estabelecem os direitos da criança e do adolescente em casos de violência, definindo os mais diversos tipos de abuso infantil e sistematizando a integração do atendimento nos serviços de saúde, segurança pública, justiça e assistência social (SOUTO, 2018; DERMATOLOGIA, 2019; ALYOUBI, 2024; BRASIL, 2024).

O principal tipo de violência é a estrutural. Após a pandemia da COVID-19 seis a cada dez crianças com até 17 anos estão inseridas na pobreza que, em números absolutos, chega a quase 32 milhões de crianças. São chamadas crianças e adolescentes de alto risco, porque têm uma imediata probabilidade de sofrer, cotidiana e permanentemente, a violação de seus direitos humanos mais elementares devido ao profundo processo de espoliação a que estão submetidos. Segundo Minayo (1997), a violência estrutural, fenômeno multifatorial, também pode ser chamada estruturante, pois está intimamente relacionada aos níveis de desigualdade socioeconômica. Dentro do ambiente familiar, a presença de violência entre os parceiros aumenta o risco de abuso contra crianças. Nas comunidades, a violência urbana e a falta de espaços de lazer adequados também contribuem significativamente como agravos. Além disso, outras variáveis como gravidez precoce ou indesejada, prematuridade, deficiências físicas ou distúrbios de movimento, doenças crônicas, gravidez gemelar, abuso de substâncias ilícitas pelos responsáveis, história pessoal dos pais de violência e falta de reconhecimento da parentalidade também estão associadas ao aumento do risco de violência. Assim, questões sociais como pobreza, vulnerabilidade e desestruturação familiar desempenham um papel importante na predição do abuso físico infantil. Os maus-tratos também influenciam o futuro da criança, aumentando as taxas de absenteísmo, evasão escolar, suspensão, expulsão e abandono, situações que causam consequências socioeconômicas a longo prazo e maior probabilidade de envolvimento com o sistema jurídico criminal (MINAYO, 1994; GONDIM, 2011; BERLIN, 2011; UNICEF, 2023).

A transmissão intergeracional é um importante fator predisponente. Um estudo prospectivo longitudinal, que avaliou a relação direta entre experiências maternas de maus-tratos na infância e em seus filhos, analisou 499 mães e seus bebês e constatou que a violência infantil é um comportamento que pode ser herdado pela prole. Em comparação com as mães que não so-

freram abuso físico na infância, aquelas que foram vítimas apresentaram chances 19% maiores de terem filhos vitimados até os 26 meses de idade. Outro fator preditivo importante notado, neste e em outros estudos, foi o isolamento social, consequência direta dos abusos sofridos pelas mães na infância. Há alteração da disponibilidade de ajuda da rede de apoio da mãe em momentos de necessidade, uma vez que o abuso físico influenciou suas habilidades de relacionamentos. Nesse contexto, essas mulheres tendem a desenvolver amizades, parcerias românticas e redes sociais de apoio inadequadas, prejudicando suas próprias capacidades de apoiarem e protegerem seus filhos. Além disso, para essas mães, os vieses de resposta agressiva refletem uma história de parentalidade também agressiva. Neste sentido, estabelece-se um ciclo de violência, onde pessoas que foram abusadas quando crianças tendem a perpetuar e transmitir essas violências a seus filhos quando adultos, além de continuarem a sofrer outros abusos ao longo da vida adulta. Uma pesquisa publicada por McCauley (1997) demonstrou que 49% das mulheres que sofreram violência na infância também foram vítimas na fase adulta, enquanto apenas 13,9% daquelas que não sofreram nenhum tipo de abuso quando criança (MCCAULEY, 1997; WIDOM, 2008).

A violência infantil permeia todas as áreas da criança: além das lesões físicas, prediz problemas posteriores de uso e abuso de álcool e drogas, comportamento sexual de alto risco, agressão e crimes violentos, transtornos psiquiátricos e sequelas em relacionamentos quando adultos. Há, portanto, uma vitimização do indivíduo quando criança e revitimização ao longo da vida. Um estudo de coorte, que acompanhou 1.196 indivíduos dos 11 aos 40 anos de idade, revelou que crianças que sofreram múltiplas formas de abuso e negligência também apresentaram maior risco de traumas subsequentes e experiências de vitimização, muitas vezes em taxas mais altas do que os outros grupos de maus-tratos. Outra pesquisa mostrou que adolescentes que sofreram violência na infância tiveram risco aumentado de uso e abuso de cigarro, álcool e outras drogas, além de influenciarem um comportamento violento (KUNITZ, 1998; MCCAULEY, 1997; PARILLO, 2001; LANSFORD, 2007; COHEN, 2001; HUSSEY, 2006; WIDOM, 2008).

Uso e abuso de álcool e drogas pelos parentes também serve como agravo. Os estimulantes como cocaína, crack e anfetaminas estão frequentemente envolvidos em episódios de violência infantil por reduzirem a capacidade de controle dos impulsos e por aumentarem a sensação de persecutoriedade. Além disso, crianças que sofreram violência e/ou negligência possuem maior risco de desenvolverem problemas de uso de substâncias, fazendo com que haja perpetuação do ciclo de violência e abandono (KUNITZ, 1998; ZILBERMAN, 2005).

Diante deste contexto, este estudo é crucial por oferecer uma compreensão detalhada das lesões dermatológicas relacionadas à violência infantil. Esta compreensão é essencial, pois a violência na infância pode resultar em desfechos adversos em todas as áreas da vida do indivíduo. Ao preencher essa lacuna no conhecimento médico, o estudo capacita profissionais de saúde a identificar sinais de abuso infantil precocemente, permitindo intervenções mais rápidas e eficazes para proteger crianças vulneráveis e melhorar seu bem-estar a longo prazo. Ao identificar e caracterizar essas lesões, ele não apenas facilita a detecção precoce de casos de abuso infantil, mas também contribui para um atendimento mais eficaz e sensível às vítimas.

Além disso, ao desenvolver um escore de sugestibilidade e um fluxograma de atendi-

mento, fornece ferramentas práticas para profissionais de saúde lidarem com situações de violência infantil de forma mais padronizada e eficiente, potencialmente salvando vidas e protegendo o bem-estar das crianças vulneráveis.

Este artigo tem como objetivo elaborar um protocolo prático para identificação e manejo de lesões decorrentes da violência infantil, formando um score de sugestividade das lesões e um fluxograma de atendimento.

METODO

Este estudo é uma revisão da literatura que foi desenvolvido na perspectiva da pesquisa epidemiológica e, portanto, possui uma abordagem quantitativa e transversal, com análise na retrospectiva a partir de fontes secundárias de dados disponíveis publicamente. Analisamos as manifestações cutâneas do abuso contra a criança (0 a 9 anos) e o adolescente (10 a 19 anos), criamos um score de sugestibilidade e sistematizamos o atendimento médico frente a esses casos. Para tanto, buscou-se artigos científicos disponíveis na base de dados Pubmed, SciElo, ClinicalKey, Organização Mundial da Saúde (OMS), Google Acadêmico e Ministério da Saúde, com os seguintes descritores: “abuso infantil”, “violência infantil”, “o papel do médico em casos de violência infantil” e “sinais dermatológicos do abuso infantil”.

Os dados de 2022 foram apresentados e estratificados segundo características demográficas: região geográfica de notificação (Sudeste; Sul; Nordeste; Centro-Oeste; Norte), local de ocorrência (residência; via pública, escola; comércio/serviços; bar ou similar; habitação coletiva; local de prática esportiva; indústrias/construção e outros/ignorado/em branco), sexo (feminino; masculino), raça/cor (preta, branca, indígena e amarela), tipo de violência (de repetição; física; sexual; espancamento; negligência/abandono; envenenamento; estupro; psicológica/moral; objeto perfurocortante; ameaça; assédio sexual; objeto contundente; enforcamento; arma de fogo; tortura; substância/objeto quente e exploração sexual) e faixa etária (> 1 ano; 1 a 4 anos; 5 a 9 anos; 10 a 14 anos e 15 a 19 anos). Para o processamento dos dados foi utilizado o software Tabwin versão 4.1.5, que foram analisados com auxílio do Microsoft Excel 2016. A sistematização do manejo clínico e dermatológico foi elaborada caracterizando-se as lesões dermatológicas mais prevalentes, criando-se um escore de sugestividade dessas lesões e elaborando-se um fluxograma de atendimento médico à criança em suspeita de violência sexual.

Para a elaboração desta pesquisa, selecionamos 213 artigos e, depois de lê-los e filtrá-los, incluímos 40 nesta revisão. Como critérios de elegibilidade utilizamos artigos dos últimos 30 anos e que foram escritos nos idiomas português, inglês e espanhol e em concordância com o tema proposto. Excluímos artigos anteriores ao período selecionado e em outras linguagens que não aquelas já citadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados do SINAN em 2022 **(Tabela 17.1)**, a região do Sudeste apresentou o maior número de notificações de violência contra crianças e adolescentes, representando 43,75% (N= 82.610) do total de casos registrados. Por outro lado, a região Norte notificou a menor quantidade de casos, representando apenas 8,07% (N = 15.240) das ocorrências. Ainda que as diferenças regionais sejam consideráveis, é prematura a realização de comparações, já que cada uma encontra-se em estados singulares de implantação de Vigilância das Violências (VIVA) fazendo com que, talvez, os casos estejam subnotificados. Assim, a maior frequência de notificações na região sudeste se

deve, muito provavelmente, à melhoria da vigilância, tornando-se errôneo, neste momento, cravar o Sudeste como região geográfica com maiores índices de violência contra a criança no Brasil. A importante subnotificação ainda existente nos serviços constitui um dos principais limites a este estudo, impossibilitando a plena confiança na qualidade dos dados e tornando-os apenas uma fração do problema real (RATES, 2015).

O local de ocorrência mais notificado foi a residência, responsável por 64,82% (N=122.389) das notificações, e a pandemia de COVID-19 foi um fator que contribuiu para a exacerbação deste problema. A evasão escolar, a ausência do cotidiano escolar e o aumento da permanência em casa de todos os moradores, afetados pelo aumento do desemprego e abuso de álcool e outras drogas, são explicações para isto. A partir disso, configurou-se um efeito cascata, com a inclusão de novas formas de violação de direitos, como insegurança alimentar, que na escola eram minimizadas. Observou-se, também, maior gravidade dos casos após o início da pandemia, ou seja, as violências tomaram novas formas, sendo mais evidentes e quantitativamente mais expressivas do que eram no período pré-pandêmico. A Pesquisa Nacional da Situação de Violência contra Crianças no Ambiente Doméstico revelou que as professoras entrevistadas relataram, após a retomada das aulas presenciais, comportamentos mais agressivos entre as crianças, que se mostraram menos tolerantes, mais amedrontadas, imediatistas e reativas a situações corriqueiras, reproduzindo suas vivências no ambiente domiciliar. Ainda neste contexto, Nunes e Sales (2016) demonstram que, na maioria dos casos, o principal agressor é um dos membros da família já que, por permanecerem por mais tempo em seus lares, as crianças acabam sendo violentadas com mais frequência nestes locais (MASCARENHAS, 2010; NUNES, 2016; CHILDFUND, 2024).

Os abusos são mais comuns em meninas (68,67%, N=129.615), que apresentam uma incidência de 13 casos/1000 habitantes, em comparação aos meninos (31,35%, N=58.197), que contam com incidência de 0,54 casos/1000 habitantes. Estudos indicam que meninas possuem chances duas vezes maiores de serem vítimas de abuso sexual que os meninos, corroborando com a hipótese da dupla ameaça, que propõe que duas ou mais fontes simultâneas de desvantagem social (neste caso, ser criança e ser do sexo feminino) podem integrarir para conduzir resultados particularmente negativos. Segundo Ferraz (2021) et. al, essa discrepância entre os gêneros acometidos ocorre porque o processo de desvalorização, silenciamento e exclusão da mulher e da criança/adolescente atua sobre a mesma lógica cultural de subordinação e dependência do masculino. Esse fundamento está alicerçado sob uma cultura adultocêntrica e patriarcal, privilegiando atitudes desiguais de opressão e sua continuidade dentro das relações familiares. Meninas também são as principais vítimas de abuso sexual, terceiro principal tipo de violência (29,97%, N=45.273), especialmente na faixa etária da puberdade, visto que é neste momento que ocorrem o aparecimento das características sexuais secundárias, além de estarem sob as pressões machistas do “amadurecimento precoce”, que é responsável pela normatização da objetificação do corpo feminino e da alta tolerabilidade de comportamentos masculinos invasivos e abusivos (RUNARSDOTTIR, 2019; FERRAZ, 2021).

Crianças pretas são as mais afetadas, compondo mais da metade (57,21%; N=11956) dos casos notificados. Um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos mostrou que crianças negras hospitalizadas com fraturas de crânio

ou ossos longos, em comparação com crianças brancas, tinham 8 vezes mais chances de ter um exame esquelético realizado para investigação adicional de suspeita de abuso físico. Além disso, a pesquisa também mostrou que, nos serviços de assistência, famílias negras são mais propensas a passar por investigações completas por abuso e negligência, ter os relatos comprovados e ter crianças realocadas sob tutela do Estado, mas são menos propensas a receber serviços de apoio (HUSSEY, 2006; BERLIN, 2011).

Os principais tipos de violência são as de repetição (35,36%, N=66.770), físicas (33,05%, N=62.405) e sexuais (29,97%, N=45.273). Martins *et. al* (2009) revela que, em 98,8% dos casos, o tipo de violência, a motivação e o agressor são os mesmos que os da notificação passada. Parte do problema pode ser explicado pela mentalidade cultural de que é necessário o uso de violência física como meio educativo, o que pode gerar lesões importantes no momento da ira, tanto físicas quanto psicológicas. Além disso, embora a violência sexual seja mais comum em meninas, os meninos também são vítimas de violência sexual, com uma faixa etária inferior a das meninas (5 a 8 e 9 a 12 anos de idade). Nessa idade, seus caracteres sexuais e cognitivos ainda estão em desenvolvimento, fazendo com que eles não possuam domínio completo sobre as tarefas "masculinas" culturalmente experimentadas, além de apresentarem fragilidades corporais de crianças, com menos força e maior facilidade de intimidação pelos agressores sexuais (MARTINS, 2009; FERRAZ, 2021).

Adolescentes de 10 a 19 anos são os que mais sofrem violência (64,93%, N=122.614). Os crimes de estupro, lesão corporal dolosa em contexto de violência doméstica e exploração sexual tiveram o maior número de registros, e a faixa etária mais acometida foi de 15 a 17 anos. Quanto maior a faixa etária, maior a desigualdade de gênero na distribuição das vítimas (BRASIL, 2021).

Tabela 17.1 Notificações de violência contra a criança e o adolescente. Ano de 2022

Região Geográfica	Notificações	Porcentagem
Sudeste	82.610	43,75%
Sul	38.272	20,26%
Nordeste	35.640	18,87%
Centro-Oeste	17.050	9,03%
Norte	15.240	8,07%
Local de Ocorrência		
Residência	122.389	64,82%
Via pública	14.933	7,90%
Escola	8.329	4,41%
Comércio/Serviços	2.308	1,22%
Bar ou similar	1.621	0,85%
Habitação coletiva	1.331	0,70%
Local de prática esportiva	729	0,38%
Indústrias/Construção	171	0,09%
Outros/Ignorado/Em branco	37.001	19,59%
Sexo		
Feminino	129.615	68,67%
Masculino	58.197	31,35%
Raça/Cor		

Preta (negra/parda)	101.761	53,89%
Branca	69.405	36,75%%
Indígena	2.010	1,06%
Amarela	1.551	0,82%
Ignorado/Em branco	14.177	7,50%
Tipo de Violência		
De repetição	66.770	35,36%
Física	62.405	33,05%
Sexual	45.273	29,97%
Espancamento	43.458	23,01%
Negligência/Abandono	41.198	21,81%
Envenenamento	31.780	16,83%
Estupro	30.889	16,35%
Psicológica/Moral	28.429	15,05%
Objeto perfurocortante	18.202	9,64%
Ameaça	16.585	8,78%
Assédio sexual	14.703	7,78%
Objeto contundente	4.795	2,53%
Enforcamento	4.221	2,23%
Arma de fogo	3.063	1,62%
Tortura	2.533	1,34%
Substância/objeto quente	2.410	1,27%
Exploração sexual	1.068	0,56%
Faixa etária		
< 1 ano	12.765	6,76%
1 a 4 anos	27.949	14,80%
5 a 9 anos	25.484	13,49%
10 a 14 anos	53.494	28,33%
15 a 19 anos	69.120	36,60%

Diferenciar lesões causadas por abuso de lesões acidentais, condições benignas da pele ou doenças de pele específicas em uma criança pode ser tarefa difícil. Por isso, sistematizamos o atendimento à criança vítima de violência. É essencial a realização de anamnese completa e de exames detalhados de pele, apêndices e mucosas. Também pode ser difícil a diferenciação entre acidente e violência. De acordo com a OMS, acidente é o evento não intencional e evitável, causador de lesões físicas e/ou emocionais, no âmbito doméstico ou não. Os acidentes englobam quedas, afogamentos, envenenamentos, queimaduras acidentais e acidentes de trânsito. Já a violência é definida como evento representado por ações que ocasionam danos físicos, emocionais, morais ou espirituais a si próprio ou a outrem. As causas intencionais referem-se às violências auto infligidas e heteroinfligidas, que correspondem a homicídios, tentativas, agressões ou torturas. É imprescindível que o atendimento seja realizado por equipe multidisciplinar e interprofissional integrada e institucionalizada (DEJTIAR, 2018; PEDROSO, 2023; ALYOUBI, 2024).

A anamnese é de suma importância já que, muitas vezes, o exame físico pode ser inconclusivo. Recomenda-se que se peça aos pais ou responsáveis para descreverem com detalhes as circunstâncias em que ocorreram as lesões, o ambiente onde a criança estava antes, durante e

depois da ocorrência, como os pais acreditam que tenha acontecido (se não houver história anterior) e alterações de comportamento. Os sinais de alerta para o abuso incluem em explicações vagas, conflitantes, que mudam ao longo do tempo, demora injustificada para a procura do serviço de saúde ou visitas frequentes ao pronto-socorro. por parte dos cuidadores de como as lesões ocorreram, versões conflitantes entre os pais, mudanças de versões. Quando a história é inconsistente e discordante com o exame físico ou incompatível com as habilidades físicas da criança, deve-se desconfiar de abuso. A anamnese deve ser pautada em quatro principais pilares: estado geral da vítima, tipo de agressão, e características do agressor e da família (protetora, impotente, conivente ou participante da violência). Também devem ser identificados os fatores de risco para violência infantil como agressores que já foram vítimas de abuso infantil, desajustes familiares e psíquicos, alcoolismo e abuso de drogas. Se a criança já souber falar, ela também poderá dar sua versão sobre o acontecimento, separada dos pais (GONDIM, 2011; DEJTIAR, 2018).

Sempre que possível, o exame físico deve ser realizado. Deve-se evitar o exame anogenital por múltiplos médicos, devido ao trauma físico e psicológico que isso pode causar à criança. Quando os achados sugerem possibilidade de contato oral, genital ou anal, são indicados testes de cultura e sorologias. Se o exame ocorrer em até 24 horas do abuso, amostras para análise de corpo de delito devem ser coletadas. A tabela demonstra os principais achados do exame físico na criança sob suspeita de abuso infantil (DEJTIAR, 2018).

Principais lesões dermatológicas e manejo clínico

O médico deve sempre estar atento ao aparecimento inexplicado de lesões, realizando um exame físico minucioso à admissão do paciente **(Tabela 17.2)** e anotando todas as observações em prontuário médico. Quando a anamnese for direcionada às crianças capazes de se expressarem ou aos adolescentes, é necessária a realização de entrevista longe dos pais ou responsáveis, para que a criança tenha a oportunidade de explicar, em suas palavras, os motivos das lesões. A fim de sistematizar o manejo clínico e facilitar o diagnóstico de lesões dermatológicas, que podem ser de difícil identificação pelo médico devido às dúvidas sobre violência e acidentes, elaboramos um escore de sugestividade e um fluxograma de atendimento à criança e ao adolescente vítimas de violência física e abuso sexual **(Tabela 17.3).**

Nos casos de violência sexual, o médico deve oferecer acolhimento à vítima sem julgamentos, dispor de espaço físico adequado para evitar exposição desnecessária, anotar em prontuário o relato da vítima o mais fiel possível, transcrevendo forma e conteúdo daquilo que foi dito. A escuta deve ser aberta, silenciosa e acolhedora. Ao exame físico, deve-se examinar o corpo inteiro da vítima em busca de lesões sugestivas. O exame pode ser difícil em crianças pequenas, fazendo-se necessária a solicitação de exames complementares de imagem. Na urgência, atentar-se sempre a diurese, uma vez que a anatomia genital da criança torna mais provável as lesões do trato urinário. O exame ginecológico é obrigatório na urgência, buscando-se lacerações, traumas, infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e coleta de provas forenses. Nas primeiras 72 horas após o coito suspeito, deve-se administrar as profilaxias de emergência da gestação para adolescentes que já menstruam, contra ISTs (eritromicina via oral por 15 dias, azitromicina via oral em dose única, ceftriaxona intramuscular em dose única e metronidazol via oral por 7 dias), contra hepatite B (administração de vacina para pacientes nunca vacinados ou com calendário incom-

pleto ou desconhecido) e administração de antirretrovirais contra o vírus HIV (Profilaxia Pós Exposição - PEP) via oral por 28 dias. O acompanhamento deve ser realizado a nível ambulatorial, incluindo vigilância de HIV e segmentos sorológicos, psicossexuais, de saúde reprodutiva e de estresse pós-trauma. A violência infantil é de notificação compulsória e deve ser realizada, completando todos os dados, ao Conselho Tutelar e ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação, de acordo com a Portaria no 204 do Ministério da Saúde, 17 de fevereiro de 2016. Na ausência de histórico ou achados físicos definitivos, cabe à equipe de saúde a decisão sobre a notificação, uma vez que o impacto negativo de um diagnóstico errôneo pode causar danos drásticos à estrutura familiar (BRASIL, 2016).

A estratégia de Saúde da Família parece ser a melhor abordagem. Um estudo retrospectivo revelou que serviços de apoio à criança e à família oferecem as vantagens de relações longitudinais entre o médico e o núcleo familiar, acesso quase universal a cuidados e, principalmente, foco em serviços preventivos. A cada consulta domiciliar o médico tem a oportunidade de estreitar os laços entre a família e a Unidade Básica de Saúde, possibilitando acesso a recursos da comunidade e outros apoios de prevenção aos maus-tratos. A Academia Americana de Pediatria reforça a importância da prevenção e orienta que os médicos "forneçam orientação útil e encaminhem as famílias para programas e outros recursos com o objetivo de fortalecer as famílias, prevenir maus-tratos infantis e melhorar o desenvolvimento infantil". Além disso, por meio dessas consultas, os médicos podem diagnosticar e tratar não apenas a saúde mental dos responsáveis (que influencia diretamente nos cuidados prestados às crianças) e os estressores aos quais eles estão submetidos, mas também identificar vulnerabilidades sociais que podem aumentar o risco de abuso, como pobreza, desemprego e insegurança alimentar e habitacional. Além disso, por meio dessas consultas, os médicos podem diagnosticar e tratar não apenas a saúde mental dos responsáveis (que influencia diretamente nos cuidados prestados às crianças) e os fatores de estresse que enfrentam, mas também identificar vulnerabilidades sociais que podem aumentar o risco de abuso, como falta de comida, moradia precária e pobreza (BERLIN, 2011).

A Assembleia Geral das Nações Unidas (2006) elencou as recomendações para atuação frente às causas de violência:

3. Fortalecimento de compromissos e medidas nacionais e locais contra a violência;
3. Todas as formas de violência contra crianças e adolescentes devem ser proibidas;
4. A prevenção deve ser priorizada;
5. Promoção de valores não violentos e conscientização da população;
6. Fortalecimento da capacitação de todos os que trabalham com e para crianças;
7. Serviços de reabilitação e reintegração social devem ser prestados;
8. A participação das crianças deve ser garantida;
9. Sistemas e serviços de denúncias devem ser criados;
10. A responsabilização deve ser garantida, e a impunidade, eliminada;
11. A dimensão de gênero da violência contra crianças deve ser abordada;
12. Desenvolvimento e implementação de mecanismos nacionais sistemáticos de coleta de dados e pesquisas;
13. Compromissos internacionais devem ser fortalecidos.

Tabela 17.2 Achados do exame físico que sugerem abuso. Fonte: Dejtiar R, Mário W, Hirschheimer R, Pfeiffer L. MANUAL DE ATENDIMENTO ÀS CRIANÇAS E ADOLESCENTES VÍTIMAS DE VIOLÊNCIA 2a edição [Internet]. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/downloads/Manual_Atendimento_Crian%C3%A7as_Ado-lescentes_V%C3%ADtimas_Viol%C3%AAncia_2018.pdf>

Avaliação geral	Comportamento agressivo: a criança pode apresentar-se temerosa, arredia, agressiva e, com frequência, adotar posições de defesa, isto é, encolher-se e proteger o rosto, já que é uma região em que é acometida com frequência
	Comportamento apático: a criança pode apresentar-se apática, sonolenta e triste, não esboçando qualquer defesa
	Aspecto desnutrido: não raramente a desnutrição acompanha essas situações, algumas vezes com atraso importante do desenvolvimento neuromotor.
Exame Dermatológico	Lesões em múltiplos sistemas orgânicos Múltiplas lesões em diferentes estágios de cicatrização Marcas de objetos Lesões em localizações não usuais, como tronco, orelha, faces, pescoço ou parte superior dos braços Lesões significativas inexplicadas Evidências de negligência Qualquer lesão em crianças jovens que ainda não deambulam (equimoses, lesões na boca, fraturas, lesões intracranianas e/ou abdominais
Cabeça	Olhos: aparecimento de edemas e hematomas. Algumas vezes pode haver comprometimento de cristalino ou retina, levando a amaurose
	Orelhas: deformidades (“orelha em lata” decorrentes de traumas repetitivos
	Boca: lesões em cavidade oral e alterações em dentes (amolecimento, escurecimento etc.)
Tórax	Hemotórax ou pneumotórax secundários às fraturas de costelas, bastante raras em traumas acidentais
Abdome	Em traumas fechados (socos ou pontapés) pode haver perfurações de vísceras ocas ou rupturas de fígado ou baço, podendo levar ao abdome agudo. Até 6% das crianças submetidas a abuso físico e que não exibem sinais sugestivos de lesão abdominal no exame físico apresentam lacerações hepáticas na tomografia.
Fraturas	São mais sugestivas de trauma intencional quando são distais e têm características de fraturas por “arrancamento”, além de fraturas espiraladas, especialmente em membros inferiores em crianças que ainda não deambulam.
Sistema nervoso central	Crianças abaixo de 3 anos de idade, especialmente aquelas com menos de 1 ano, que apresentam o exame neurológico alterado (diminuição do nível de consciência, irritabilidade, diminuição da aceitação alimentar, vômitos, convulsões, alteração da respiração até apneia, coma e postura em opistótono) podem apresentar hemorragia intracraniana e necessitam realizar tomografia de urgência. Se apresentarem sinais de hemorragia intracraniana, o exame de fundo de olho pode revelar hemorragias

	retinianas, que caracterizam a síndrome do bebê sacudido (*shaken baby syndrome*).
Síndrome do bebê sacudido ou traumatismo encefálico por abuso	Lesões do sistema nervoso central e hemorragias oculares provocadas por chacoalhamento de crianças pequenas. A vítima típica costuma ter menos de 6 meses de idade, ser do sexo masculino e cuidada apenas por uma pessoa no período da agressão. Os agressores geralmente são homens, especialmente os pais biológicos.

Tabela 17.3 Escore de sugestividade de lesões dermatológicas encontradas no exame físico da criança e do adolescente

1	Baixa sugestividade	Alta sugestividade
Hematomas	Quando presente em crianças ativas, com lesões em áreas expostas e sem formas definidas	Hematomas encontrados em partes moles e protegidas, em diferentes estágios, com formas lineares ou circunferenciais; crianças menores de 9 meses
Equimoses	Até três lesões, medindo menos de 1,0 cm, geralmente em joelhos, face anterior da tíbia e proeminências ósseas, como fronte e espinha dorsal	Lesões em áreas moles e protegidas, lineares ou arredondadas, paralelas, de contornos digitiformes e em crianças que não deambulam
Mordida	Equimose superficial menor que 3,0 cm ou lesões mais profundas.	Equimose profunda elíptica ou ovóide, maior que 3 cm.
Queimaduras	Lesões geralmente em região anterior do tronco e membros superiores. Tendem a serem ovais, excêntricas e superficiais.	Lesões mais profundas, múltiplas, com margens bem delimitadas, em extremidades e em áreas protegidas.
Alopécia	Afinamento difuso na região da coroa com preservação da linha frontal capilar	A queda capilar acompanha petéquias, edema de couro cabeludo e hematoma agudo, com dor à palpação e contornos irregulares, além de perda localizada dos cabelos.

Fonte: Autora - Para acessar o fluxograma, basta clicar no link anexado neste capítulo.

CONCLUSÃO

O escore de sugestividade oferece aos profissionais da saúde uma estrutura objetiva para avaliar e classificar as lesões dermatológicas mais comuns associadas à violência infantil. Ao classificar como risco baixo ou alto de uma lesão ser causada por agressão, o escore auxilia os médicos na identificação precoce de casos suspeitos, permitindo intervenções rápidas e adequadas.

Além disso, o fluxograma estabelece recomendações para o manejo dos pacientes desde o momento em que chegam ao consultório até o encaminhamento para serviços especializados, quando necessário. Isso promove uma abordagem padronizada e coordenada, garantindo que

todas as etapas do atendimento sejam seguidas de forma sistemática e eficiente.

A integração dessas ferramentas no ambiente clínico não apenas facilita o diagnóstico e tratamento das lesões dermatológicas relacionadas à violência infantil, mas também contribui para a proteção e o bem-estar das crianças. Ao fornecer orientações claras e baseadas em evidências, o escore e o fluxograma capacitam os profissionais de saúde a agir de forma rápida e decisiva, promovendo a detecção precoce e a intervenção adequada em casos de abuso infantil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALYOUBI R, AL-HAYANI MM, MAZI A, BAJAWI AO, ALYAZIDI AS, KOBEISY SA. Identification of Child Abuse and Neglect Based on the Perception of Training Physicians in Jeddah, Saudi Arabia. Cureus. 2024 Mar 26;16(3):e56985. doi: 10.7759/cureus.56985. PMID: 38665740; PMCID: PMC11045244.

BERLIN LJ, APPLEYARD K, DODGE KA. Intergenerational continuity in child maltreatment: mediating mechanisms and implications for prevention. Child Dev. 2011 Jan-Feb;82(1):162-76. doi: 10.1111/j.1467-8624.2010.01547.x PMID: 21291435; PMCID: PMC3059248.

CHILDFUND BRASIL. Pesquisa Nacional da Situação de Violência Contra as Crianças no Ambiente Doméstico [Internet]. 2023 Mar [acesso em 29 Abr 2024]. Disponível em: https://www.childfundbrasil.org.br/cfb/wp-content/uploads/2023/03/pesquisa-nacional-da-situacao-de-violencia-contra-as-criancas-no-ambiente-domestico.pdf.

COHEN P, BROWN J, SMAILE E. Child abuse and neglect and the development of mental disorders in the general population. Dev Psychopathol. 2001 Fall;13(4):981-99. PMID: 11771917.

DEJTIAR R, MÁRIO W, HIRSCHHEIMER R, PFEIFFER L. MANUAL DE ATENDIMENTO ÀS CRIANÇAS E ADOLESCENTES VÍTIMAS DE VIOLÊNCIA 2a edição [Internet]. Disponível em: https://www.spsp.org.br/downloads/Manual_Atendimento_Crian%C3%A7as_Adolescentes_V%C3%ADtimas_Viol%C3%AAncia_2018.pdf.

FERRAZ MDP, XAVIER MM, CABRAL VIR. Violência sexual contra crianças e adolescentes: análise das notificações a partir do debate sobre gênero. Densidades. 2021;(29):134-150. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S2318-92822021000100009&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 29 abr. 2024.

FÓRUM BRASILEIRO DE SEGURANÇA PÚBLICA. Violência contra crianças e adolescentes: Relatório anual 2019-2021 [Internet]. 2021 Dec [acesso em 29 Abr 2024]. Disponível em: https://forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2021/12/violencia-contra-criancas-e-adolescentes-2019-2021.pdf.

GONDIM RM, MUÑOZ DR, PETRI V. Child abuse: skin markers and differential diagnosis. An Bras Dermatol. 2011 May-Jun;86(3):527-36. English, Portuguese. doi:10.1590/s0365-05962011000300015. PMID: 21738970.

HUSSEY JM, CHANG JJ, KOTCH JB. Child maltreatment in the United States: prevalence, risk factors, and adolescent health consequences. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):933-42. doi: 10.1542/peds.2005-2452. PMID: 16950983.

KUNITZ SJ, LEVY JE, MCCLOSKEY J, GABRIEL KR. Alcohol dependence and domestic violence as sequelae of abuse and conduct disorder in childhood. Child Abuse Negl. 1998 Nov;22(11):1079-91. doi: 10.1016/s0145-2134(98)00089-1. PMID: 9827313.

LANSFORD JE, MILLER-JOHNSON S, BERLIN LJ, DODGE KA, BATES JE, PETTIT GS. Early physical abuse and later violent delinquency: a prospective longitudinal study. Child Maltreat. 2007 Aug;12(3):233-45. doi: 10.1177/1077559507301841. PMID: 17631623; PMCID: PMC2771618.

MARTINS CHRISTINE BACCARAT DE GODOY, JORGE MARIA HELENA PRADO DE MELLO. A violência contra crianças e adolescentes: características epidemiológicas dos casos notificados aos Conselhos Tutelares e programas de atendimento em município do Sul do Brasil, 2002 e 2006. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2009 Dez [citado 2024 Abr 29] ; 18(4): 315-334. doi: 10.5123/S1679-49742009000400002.

MASCARENHAS, M. D. M., MALTA, D. C., SILVA, M. M. A. DA., LIMA, C. M., CARVALHO, M. G. O. DE., & OLIVEIRA, V. L. A. DE. (2010). Violência contra a criança: revelando o perfil dos atendimentos em serviços de emergência, Brasil, 2006 e 2007. Cadernos De Saúde Pública, 26(2), 347–357. doi: 10.1590/S0102-311X2010000200013.

MCCAULEY J, KERN DE, KOLODNER K, DILL L, SCHROEDER AF, DECHANT HK, RYDEN J, DEROGATIS LR, BASS EB. Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse: unhealed wounds. JAMA. 1997 May 7;277(17):1362-8. PMID: 9134941.

MINAYO MC DE S. Violência social sob a perspectiva da saúde pública. Cad Saúde Pública; 1994;10:S7–18. doi: 10.1590/S0102-311X1994000500002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Portaria n° 204, de 17 de fevereiro de 2016. Brasília: Diário Oficial da União; 2016 fev 18. Seção 1:38.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico Volume 54, Número 08, Ano 2023 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [citado em 7 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-08.

NUNES AJ, SALES MCV. Violência contra crianças no cenário brasileiro. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2016Mar;21(3):871–80. doi 10.1590/1413-81232015213.08182014.

PARILLO KM, FREEMAN RC, COLLIER K, YOUNG P. Association between early sexual abuse and adult HIV-risky sexual behaviors among community-recruited women. Child Abuse Negl. 2001 Mar;25(3):335-46. doi: 10.1016/s0145-2134(00)00253-2. PMID: 11414393.

PAU-CHARLES I, DARWICH-SOLIVA E, GRIMALT R. Signos cutáneos del maltrato infantil [Skin signs in child abuse]. Actas Dermosifiliogr. 2012 Mar;103(2):94-9. Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2011.05.004. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21737054.

PEDROSO, M. R. DE O.; LEITE, F. M. C. Prevalência e fatores associados à negligência contra crianças em um estado brasileiro. Escola Anna Nery, v. 27, 2023.

RATES SMM, MELO EM DE, MASCARENHAS MDM, MALTA DC. Violence against children: an analysis of mandatory reporting of violence, Brazil 2011. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2015Mar;20(3):655–65. doi: 10.1590/1413-81232015203.15242014.

RUNARSDOTTIR E, SMITH E, ARNARSSON A. The Effects of Gender and Family Wealth on Sexual Abuse of Adolescents. Int J Environ Res Public Health. 2019 May 20;16(10):1788. doi: 10.3390/ijerph16101788. PMID: 31137588; PMCID: PMC6572445.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA - Regional São Paulo (SBD-SP). A responsabilidade médica em casos de violência contra crianças e adolescentes [Internet]. Disponível em: https://www.sbd-sp.org.br/geral/a-responsabilidade-medica-em-casos-de-violencia-contra-criancas-e-adolescentes/.

SOUTO DF, ZANIN L, AMBROSANO GMB, FLÓRIO FM. Violence against children and adolescents: profile and tendencies resulting from Law 13.010. Rev Bras Enferm. 2018;71(suppl 3):1237-1246. English, Portuguese. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0048. PMID: 29972520.

UNICEF. Multiple dimensions of child poverty in Brazil [Internet]. Brasília: UNICEF; [citado em 7 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.unicef.org/brazil/media/27216/file/multiple-dimensions-of-child- poverty-in-brazil.pdf.

WIDOM CS, CZAJA SJ, DUTTON MA. Childhood victimization and lifetime revictimization. Child Abuse Negl. 2008 Aug;32(8):785-96. doi:10.1016/j.chiabu.2007.12.006. Epub 2008 Aug 28. PMID: 18760474; PMCID: PMC2572709.

WIDOM CS, DUMONT K, CZAJA SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. Arch Gen Psychiatry. 2007 Jan;64(1):49-56. doi: 10.1001/archpsyc.64.1.49. PMID: 17199054.

ZILBERMAN ML, BLUME SB. Domestic violence, alcohol and substance abuse. Braz J Psychiatry [Internet]. 2005Oct;27:s51–5. doi: 10.1590/S1516-44462005000600004.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 18

AS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DA SÍNDROME DE KAWASAKI: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

LUIZA REGATTIERI SEVERO[1]
ARTHUR RODRIGUES VIEIRA RIOS[1]
DANIELA ALTOE GARSCHAGEN[1]
JOÃO VITOR BARRETO AMIN[1]
LARA TIENGO GARCIA[1]
MARCELLA PORTELA BARBOSA[1]
MARIA FERNANDA TIRONI GASPAR DE OLIVEIRA[1]
VITÓRIA KAROLINY HACKBART PEREIRA[1]
YVINI DE MELO FAE[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade Brasileira Multivix de Vitória-ES

Palavras-chave: *Manifestações cutâneas. Síndrome de Kawasaki.*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.18

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Kawasaki (SK), ou simplesmente síndrome mucocutânea linfonodal, é uma vasculite primária sistêmica aguda e autolimitada, caracterizada pela inflamação dos vasos sanguíneos de médio calibre, acometendo predominantemente as faixas etárias pediátricas. Essa patologia, na atualidade, apresenta ocorrência mundial de forma endêmica e epidêmica em determinadas comunidades na América, Europa e Ásia, acometendo crianças de todas as raças (KAWASAKI, 1967; NEWBURGER & BURNS, 1999). A SK, descrita pela primeira vez no ano de 1967, pelo médico japonês Tomisaku Kawasaki, possui etiologia ainda desconhecida. Todavia, apesar das características clínicas e epidemiológicas não favorecerem a teoria de que há relação causal entre um agente infeccioso e a síndrome, existe uma hipótese que se baseia na estimulação imunológica por superantígenos bacterianos, tais como as toxinas estafilocócicas e estreptocócicas (LEUNG *et al*., 1995).

A doença de Kawasaki (DK) apresenta três fases clínicas: aguda, subaguda e convalescença, de forma que cada etapa da doença apresenta um quadro sintomatológico característico distinto. As apresentações não dermatológicas mais marcantes na fase aguda incluem febre alta persistente, hiperemia conjuntival bilateral e linfadenopatia cervical geralmente unilateral. Já no contexto das apresentações dermatológicas desta fase, entende-se a importância de detalhar a presença de erupções cutâneas eritematosas generalizadas, anomalias na mucosa oral, como também edema e eritema nas mãos e nos pés, que por sua vez pode resultar em uma notável descamação das regiões palmar e plantar, podendo, no entanto, acometer as regiões perianal e escrotal (CAHILL & SINCLAIR, 2005; KAWASAKI, 2014).

O diagnóstico é essencialmente clínico e baseado nos achados da fase aguda, fato que evidencia a importância, na prática médica, da compreensão e da correta interpretação das apresentações clínicas da Doença de Kawasaki, com ênfase nas implicações dermatológicas da doença, bem como os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os quais serão abordados no decorrer do capítulo, com intuito de consolidar e sintetizar o conhecimento científico disponível e melhorar a compressão dessa condição clinicamente complexa, evitando assim diagnósticos tardios e possíveis complicações da doença.

Isto posto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura referente às possíveis manifestações cutâneas da Síndrome de Kawasaki, de modo a identificar, esclarecer seus mecanismos fisiopatológicos e, por fim, descrevê-las concisamente, tendo em vista a complexa sintomatologia e as repercussões físicas relacionadas a essa patologia.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa realizada entre os meses de maio e junho de 2024, que se debruçou sob o levantamento de artigos escritos em português e inglês, publicados entre 1961 e 2024 nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo e Cochrane.

Os descritores utilizados foram “síndrome de Kawasaki”; “*Kawasaki disease”; “cutaneous manifestation of Kawasaki disease*” ou “manifestações cutâneas da síndrome de Kawasaki” foram definidos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Os critérios de inclusão utilizados na elaboração da revisão foram definidos com base na disponibilidade integral e de forma gratuita, na data de publicação e no idioma dos artigos en-

contrados. No que se refere aos critérios de exclusão, foram eliminados quaisquer trabalhos não compatíveis com a temática ou que tangenciam o tema, além das duplicatas.

Feito o processo de busca e triagem, foram selecionados ao todo 15 artigos para fundamentar a revisão, os quais foram submetidos à análise e posterior síntese.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quando se trata da etiopatogenia da Síndrome de Kawasaki, pode-se afirmar que ainda não está muito bem esclarecida, entretanto há várias teorias que incluem microrganismos e superantígenos como fatores de influência para o desenvolvimento da doença. Existem estudos que registram a ocorrência da SK em pacientes infectados por organismos como Streptococcus, *Staphylococcus*, *Epstein Barr vírus*, Coronavírus e Parvovírus, contudo, não foi estabelecida uma relação de causa e efeito entre os dois quadros. Ainda, há a hipótese da associação da doença com superantígenos bacterianos, marcados pelos altos níveis de Vβ2 e Vβ8, que são receptores de células T presentes nas coronárias, mucosa intestinal e sangue, baseada na semelhança entre a síndrome com o choque tóxico mediado por superantígenos, entretanto, do mesmo modo, não há fundamentos suficientes para determinar sua associação (AGARWAL & AGRAWAL, 2017; LEUNG *et al*., 1995).

A Doença de Kawasaki se apresenta em três fases clínicas: aguda, subaguda e de convalescença. A fase aguda, que dura de uma a duas semanas, compreende a febre e os demais critérios diagnósticos, além de achados clínicos associados, como miocardite, derrame pericárdico, meningite asséptica (10 a 25%), diarreia (15%), disfunção hepática (5%), uveíte (17%) e artrite e/ou artralgia (30%). A fase subaguda inicia-se uma ou duas semanas depois do início da doença, quando a febre, o *rash* e a linfadenopatia apresentam resolução, essa segunda etapa possui duração de cerca de quatro semanas e é marcada pela descamação periungueal e perineal - inicia-se após cerca de 7 a 10 dias de febre, sendo mais frequente no sexto dia da doença -, irritabilidade, anorexia, conjuntivite, trombocitose e formação de aneurismas coronarianos, o que contribui para o aumento do risco de morte súbita, além de haver possibilidade de complicações neurológicas em 1% dos casos, incluindo paralisia de nervo facial, ataxia, encefalopatia, hemiplegia e infarto cerebral. Por fim, a fase de convalescença inicia com o desaparecimento dos sinais clínicos e finaliza após a normalização da velocidade de hemossedimentação (VHS), possuindo duração usual de cerca de seis a oito semanas após início do quadro febril. (KAWASAKI, 2014; NEWBURGER & BURNS, 1999; SON & SUNDEL, 2016).

No que tange aos aspectos dermatológicos da fase aguda da Doença de Kawasaki, pode-se evidenciar a presença de sinais de inflamação da mucosa oral em 90% dos pacientes, manifestada pelo eritema da mucosa jugal ou faríngea, ressecamento, fissuras e edemaciação dos lábios, além da língua apresentar coloração avermelhada, causada pela descamação das papilas filiformes e proeminência das grandes papilas fungiformes o que resulta em um aspecto semelhante ao morango (GUPTA & SINGH, 2016). Ainda, acerca das manifestações cutâneas, há o aparecimento do exantema polimorfo - isto é, pode assumir características variadas, podendo ser máculo-papular, escarlatiniforme, morbiliforme ou até mesmo urticariforme - predominante em topografia de tronco e períneo em 80 a 90% dos pacientes, além de alterações nas extremidades presentes em 70% dos pacientes, caracterizadas por intensa hiperemia palmar ou plantar, além de edema do dorso de mãos e pés

(GUPTA & SINGH, 2016; CAHILL & SINCLAIR, 2005). Junto a isso, sobre as manifestações não dérmicas, salienta-se que 85% dos pacientes hiperemia conjuntival bilateral não purulenta e não pruriginosa, poupando a região perilímbica, associada à linfonodomegalia cervical frequentemente unilateral e febre, que consiste em um sintoma obrigatório (SON & SUNDEL, 2016).

A partir da análise dos artigos, foi observado que as manifestações cutâneas ganham relevância no que tange ao diagnóstico clínico da Síndrome de Kawasaki, o qual é baseado nos critérios estabelecidos pela *American Heart Association* (AHA) e pela *European League Against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society* (EULAR/PReS), listados na tabela **(Tabela 18.1)**.

Tabela 18.1 Critérios diagnósticos da Síndrome de Kawasaki

Critério mandatório	Critérios não mandatórios
Febre alta persistente, com duração igual ou superior a 5 dias, associada a pelo menos quatro critérios não mandatórios	Alterações na cavidade oral - eritema e fissuras labiais e/ou hiperemia difusa de mucosa orofaríngea e/ou "língua em morango"
	Exantema polimorfo
	Alterações de extremidades - edema no dorso das mãos e dos pés e/ou eritema palmar ou plantar na e/ou descamação periungueal ou perineal
	Hiperemia conjuntival bulbar bilateral não exsudativa
	Linfadenopatia cervical aguda não supurativa com pelo menos um nódulo de diâmetro maior ou igual a 1,5cm, frequentemente unilateral

Fonte: Adaptado da Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019

O diagnóstico também pode ser enriquecido por exames laboratoriais, com enfoque para leucocitose com neutrofilia (> 15.000/mm³) e elevação das provas de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação eritrocitária (VHS > 40 mm/1ªhora) e proteína C reativa (PCR > 3 mg/dL), além de outros possíveis achados, como anemia, trombocitose, elevação de transaminases, hipoalbuminemia, piúria estéril, pleocitose liquórica, hiponatremia (CASTRO; URBANO & COSTA, 2009).

É válido ressaltar que os critérios diagnósticos foram estabelecidos para crianças e não são validados para adultos, porém são utilizados na prática clínica. A ocorrência da doença em adultos é incomum, havendo aproximadamente 60 casos relatados na literatura com idade variando entre 18 e 30 anos, com maior incidência de relatos na Europa, sem registros de morte em adultos na fase aguda (CASTRO; URBANO & COSTA, 2009).

Todavia, 20% a 30% dos pacientes não satisfazem os critérios diagnósticos, integrando uma categoria adicional nomeada "Doença de Kawasaki atípica ou incompleta", que passou a ser reconhecida para incluir pacientes com apenas quatro critérios e presença de anomalias nas artérias coronárias por ecocardiograma (ROWLEY & SHULMAN, 1998).

Por fim, salienta-se a importância da correta identificação das apresentações clínicas, visando o diagnóstico precoce da doença, uma vez que cerca de 15 a 25% das crianças que não recebem adequadamente o tratamento, podem ser acometidas por anormalidades coronarianas e, em casos mais graves, chegar ao infarto agudo do miocárdio e, consequentemente, a morte, sendo a taxa de letalidade de aproximadamente 0,3%, principalmente em decorrência de complicações cardíacas. (ALVES, *et al*., 2011; CHBEIR *et al*., 2018; MUTLUER & ÇELIKER, 2019; PRINTZ, 2011; XIE *et al*., 2018).

CONCLUSÃO

Diante das particularidades da Síndrome de Kawasaki, é de suma importância a compreensão de sua sintomatologia, tendo em vista as graves complicações cardíacas associadas, a vulnerabilidade do grupo majoritariamente afetado - a população pediátrica -, e sua disseminação no globo.

A SK caracteriza-se como uma vasculite sistêmica com manifestações cutâneas, as quais se assemelham clinicamente com diversas doenças exantemáticas, a exemplo da escarlatina, além de o diagnóstico diferencial incluir processos infecciosos, principalmente a síndrome do choque tóxico, as infecções virais e as farmacodermias. Dessa forma, o conhecimento a respeito desta condição deve ser difundido na classe médica, com o objetivo de esclarecer o quadro sintomatológico, principalmente no que se refere aos sinais cutâneos.

A etiologia da doença, como já anteriormente citado, permanece indefinida, porém, é possível que a síndrome de Kawasaki esteja relacionada à resposta imunológica a um agente infeccioso em indivíduos suscetíveis ou pela presença exacerbada de superantígenos bacterianos. Esse contexto revela a necessidade de maiores estudos acerca do processo etiopatogênico envolvido na síndrome, com finalidade de esclarecer as causas e permitir a criação de medidas de prevenção.

Os resultados deste estudo forneceram uma visão abrangente das manifestações cutâneas da Síndrome de Kawasaki, destacando sua importância no diagnóstico precoce, que permitirá o correto manejo clínico e terapêutico, o qual resulta na atenuação das complicações, na melhora do prognóstico e no aumento da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S. & AGRAWAL, D. K. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. Expert Review of Clinical Immunology, v. 13, n. 3, p. 247-258, 2017. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1232165.

ALVES, N. R. M. *et al*. Estudo prospectivo das complicações da Doença de Kawasaki: análise de 115 casos. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 57, n. 3, p. 299-305, 2011. DOI: 10.1590/S0104-42302011000300012.

CAHILL, J. & SINCLAIR, R. Cutaneous manifestations of systemic disease. Australian Family Physician, v. 34, n. 5, p. 335-340, 2005.

CASTRO, P. A.; URBANO, L. M. F. & COSTA, I. M. C. Doença de Kawasaki. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 84, n. 4, p.317-331, 2009. DOI: 10.1590/S0365-05962009000400002.

CHBEIR, D. *et al*. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. Pediatric Rheumatology Online Journal, v. 6, n. 48, p. 1-10, 2018. DOI: 10.1186/s12969-018-0264-7.

GUPTA, A. & SINGH, S. Kawasaki disease for dermatologists. Indian Dermatology Online Journal, n. 7, v. 6, p. 461-470, 2016. DOI: 10.4103/2229-5178.193903.

KAWASAKI, T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Arerugi, v. 16, n. 178, 1967.

KAWASAKI, T. Kawasaki disease. International Journal of Rheumatic Diseases, v. 17, p. 597-600, 2014. DOI: 10.1111/1756-185X.12408.

LEUNG, D. Y. M. *et al*. Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. Journal of Immunology, v. 55, p. 5018-5021, 1995.

MUTLUER, F. O. & ÇELIKER, A. Comment on Ligature of the Left Main Coronary Artery after Surgery in Kawasaki Disease: Case Report. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, v. 34, n.3, p. 382, 2019. DOI: 10.21470/1678-9741-2019-0089.

NEWBURGER, J. W. & BURNS, J. C. Kawasaki disease. Vascular Medicine, v. 4, p. 187-202, 1999. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.073.

PRINTZ, B. F. Noncoronary Cardiac Abnormalities Are Associated With Coronary Artery Dilation and With Laboratory Inflammatory Markers in Acute Kawasaki Disease. Journal of the American College of Cardiology, v. 57, n. 1, p. 68-92, 2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.08.619.

ROWLEY, A. H. & SHULMAN, S. T. Kawasaki syndrome. Clinical Microbiology Reviews, v. 11, n. 3, p. 405-414, 1998. DOI: 10.1128/CMR.11.3.405.

SBP - Sociedade Brasileira de Pediatria. Síndrome de Kawasaki, n. 6, p. 1-6, 2019. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/_22196c-DocCient_-_Doenca_de_Kawasaki.pdf>. Acesso em: 08 mai. 2024.

SON, M. B. & SUNDEL, R. P. Kawasaki Disease. Textbook of Pediatric Rheumatology, p. 467-483, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-323-24145-8.00035-1.

XIE, X. F. *et al*. Proteomics study of serum exosomes in Kawasaki disease patients with coronary artery aneurysms. Cardiology Journal, v. 26, n. 5, p. 584-593, 2018. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0032.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 19

PREENCHIMENTO FACIAL: UM PROCEDIMENTO PARA EMBELEZA-MENTO E REESTRUTURAÇÃO DA PELE ENVELHECIDA

BEATRIZ VAN DER MEER RODRIGUES[1]
LAURA TEMER CURSINO DE SOUSA[1]
LETÍCIA NARDIN COIMBRA[1]
PAOLA ARMBRUSTER DE ARAÚJO[1]

1. Discente – Medicina na Universidade de Santo Amaro, São Paulo – SP - Brasil

Palavras-chave: *Envelhecimento; Ácido hialurônico; Rejuvenescimento*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.19

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O ideal de beleza é uma construção social e cultural que varia ao longo do tempo e em diferentes partes do mundo. Historicamente, os padrões foram influenciados por uma variedade de fatores, incluindo características como a simetria facial e a aparência juvenil e, atualmente, as redes sociais foram responsáveis pela disseminação ainda maior desse arquétipo e pela popularização do uso de preenchedores faciais (HOJJAT *et al*, 2019).

O envelhecimento é um processo biológico e constante, decorrente da soma de fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo que os intrínsecos estão ligados ao processo natural e inevitável do envelhecimento humano, associado à genética, e, os fatores extrínsecos são diretamente impactados pelos fatores ambientais, como tabagismo, hábitos de vida, sedentarismo, estresse fisiológico e físico e, principalmente, à exposição excessiva à radiação ultravioleta. Estes fatores interagem entre si, levando à perda de volume, reposicionamento da gordura facial e remodelamento ósseo, o que evidencia os sinais do envelhecimento (DAHER, J.C *et al*, 2020).

Durante o processo de envelhecimento cutâneo ocorrem alterações biológicas e estruturais das fibras de colágeno, componente fundamental do tecido conjuntivo, que se torna mais rígido e causa uma perda de moléculas de água, dificultando, assim, a difusão dos nutrientes com consequente diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos. Além disso, o aparecimento de sulcos e depressões também são consequências da idade, associados à carência de coxins de gordura da face e a perda de elasticidade da pele, comprometendo, desta forma, a simetria facial (SABOIA *et al*, 2022). Essas alterações podem ocorrer nas regiões alta, média, e baixa da face, porém, visualmente, há uma percepção maior no terço médio, visto que é uma área em que há mais gordura, e que sem sustentação acaba cedendo por ação da gravidade.

Estas modificações estruturais, apesar de consideradas normais, são os motivos pelos quais os pacientes procuram maneiras para rejuvenescer o aspecto de sua pele, para melhora na autoestima, autoaceitação e melhora de suas relações interpessoais (SILVA NETO *et al*, 2021). Dentre as técnicas para alcançar este objetivo, está o uso de preenchedores faciais, em que se destaca o ácido hialurônico (AH), por ser um preenchedor dérmico capaz de corrigir rugas e assimetrias, além da perda de volume subcutâneo, promovendo uma harmonização dos contornos faciais, de forma segura e duradoura, mas não definitiva (TRINH; GUPTA, 2021).

O objetivo desse estudo é abordar com mais profundidade a fisiopatologia do preenchimento facial, as ações adversas que o uso de AH pode causar, as técnicas mais aplicadas com o ácido hialurônico e suas vantagens e desvantagens.

METODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de 17 de maio ao dia 04 de junho, por meio de pesquisas nas bases de dados do PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: preenchimento facial, ácido hialurônico e envelhecimento facial. Desta busca foram encontrados 80 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês e português; publicados no período de 2006 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão disponibilizados na íntegra. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e

que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 17 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas que abordavam a fisiopatologia do preenchimento facial, as ações adversas que o uso de AH pode causar no corpo, as técnicas mais aplicadas com o ácido hialurônico e, por fim, suas vantagens e desvantagens.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo que está presente de forma natural no tecido conjuntivo humano. Ele é caracterizado por sua textura gelatinosa, grande visco-elasticidade e notável capacidade de retenção de água. Durante o envelhecimento, há uma diminuição do AH, que pode causar a perda da hidratação, volume e sustentação epidérmica (LUPO; MP, 2006). Com isso, a técnica de aplicação desse composto para tentar reduzir o aspecto senil é favorável, uma vez que há compatibilidade com o próprio organismo humano, pois tem baixo potencial alergênico e propriedades viscoelásticas e higroscópicas. No entanto, a ocorrência de efeitos adversos ainda é possível, uma vez que é necessário o entendimento da técnica mais adequada para cada caso e executá-la com precisão.

Os produtos aplicados se diferem uns aos outros pela concentração de ácido hialurônico, consistência, viscosidade e processo de reticulação, sendo este o estabilizador do ácido que previne sua degradação quando injetado (KONTIS, TC, 2013). O AH pode induzir aumento na produção de colágeno e de fibras elásticas, restaurando a matriz extracelular por estímulo direto e/ou por estiramento mecânico dos fibroblastos e, essas diversas apresentações permitem o uso tanto em linhas superficiais, como profundamente, para reposição do volume (ALMEIDA, A.R; SAMPAIO G. A. A; QUEIROZ, N. P. L., 2017).

A evolução desfavorável da aplicação das injeções de ácido hialurônico pode ocorrer de maneira precoce (surgem após algumas horas ou poucos dias após o procedimento) ou tardia. Dentre as complicações precoces, as mais comuns são edemas, dor, equimoses e hiperemia, que possuem tratamentos sem grandes dificuldades. Porém, uma vez que atingem a vascularização, a complexidade das consequências aumenta, podendo causar a perda de visão por oclusão da artéria oftálmica ou retiniana, necrose tecidual, granulomas e obstrução de vasos, infecções, nódulos e cicatrizes, que podem aparecer de imediato ou como consequência tardia (VASCONCELOS, *et al*, 2020). Por outro lado, estes efeitos adversos mais graves são incomuns e, geralmente, estão relacionados com uma técnica incorreta ou pela aplicação em zonas faciais de risco, com isso, é reforçada a importância da escolha de um profissional adequado para a realização do procedimento, que domine a anatomia vascular facial.

Além disso, faz-se de extrema importância a procura de um médico profissional quando qualquer incômodo se manifeste após a aplicação. Visto que uma investigação e diagnóstico precoces permitem uma intervenção mais rápida, otimizando os resultados do tratamento e reduzindo a chance de sequelas mais graves ou até mesmo irreversíveis.

Técnicas

As alterações decorrentes do envelhecimento podem ocorrer nas regiões alta, média e baixa face, porém, visualmente, há uma percepção maior no terço médio, visto que é uma área em que há mais gordura, e que sem sustentação acaba cedendo por ação da gravidade (DANTAS, *et al*, 2019).

O preenchimento do terço médio da face inicia-se pela região malar. O limite superior é a margem inferior da órbita, o limite medial fica entre a transição do malar para o nariz e o limite lateral é na projeção zigomática. Os limites devem ser marcados e respeitados, com avaliação da necessidade de volume para cada paciente (BRANDT, CAZZANIGA A, 2008).

Para realizar esse procedimento o uso de anestesia é opcional, podendo ser tópica ou com bloqueio do nervo infraorbital. Ademais, o preenchedor pode ser aplicado com agulha ou cânula, caso seja escolhido o uso da cânula, é indicado um botão cutâneo de lidocaína com vasoconstritor no local do orifício de entrada, realizando toda a aplicação por esse mesmo orifício, já no uso da agulha, o maior acesso possível deve ser permitido sem que haja necessidade da retirada da agulha do ponto de entrada, para que haja menos punções.

O preenchimento com ácido hialurônico (AH) pode ser colocado em plano subcutâneo superficial ou profundo. O início deve ser na região malar central, com injeção de 0,3 a 0,5ml, distribuídos em leque. É necessário que o AH tenha alta capacidade de lifting e, assim que injetado, deve ser imediatamente moldado com massagem, avaliando se há necessidade de maior volume malar, zigomático, submalar, periorbital ou nos sulcos nasolabiais. Para a avaliação do volume deve-se considerar que é aconselhável que evite uma proximidade com o forame infraorbital.

No plano subcutâneo é abordado o sulco órbito-malar, por ser um plano restrito e de pele fina é indicado apenas para preenchedores de ácido hialurônico de pequenos volumes (variando de 0,1 a 0,4ml) e pouco reticulados. Por outro lado, o sulco lacrimal apresenta maior dificuldade técnica para correção, visto que, não há plano de dissecção abaixo da pele ou do músculo e não há tecido subcutâneo, portanto, o preenchedor deve ser injetado supraperiostal e em volumes ainda menores, para evitar que seja visualizado. Ambos os sulcos são complexos e para evitar complicações locais é recomendado que seja feita a aplicação em dois tempos.

Em contrapartida, o sulco nasolabial pode ser tratado apenas com ácido hialurônico com lidocaína incorporada, a depender da deformidade encontrada, sendo impressões cutâneas tratadas com preenchimentos dérmicos superficiais e, sulcos mais profundos com produtos com maior capacidade de lifting, aplicados profundamente na derme. Nesses casos, a aplicação deve ser realizada no sulco, com a agulha paralela à pele e com injeções retrógradas.

Em relação ao nariz, o tratamento não é tão comum em pacientes que buscam retardar os sinais do envelhecimento (BASS, LAWRENCE, 2015). Porém, se necessário deve ser com ácido hialurônico exclusivamente, devido à chance de complicações locais. Por ser uma área muito sensível, recomenda-se que o procedimento seja feito com bloqueio anestésico com lidocaína. O preenchimento junto à espinha nasal pode fazer com que seja possível a abertura do ângulo nasolabial, o que causará uma expansão da porção distal do septo.

Em relação à definição da ponta nasal com aumento de projeção, é necessário que seja analisada a necessidade do paciente em aumentar o dômus ou se a deficiência está localizada mais inferiormente, junto às porções craniais dos ramos mediais das alares. Sendo assim, o primeiro deve ser realizado com a injeção direta no dômus, na qual a agulha entra discretamente posterior e entre as cartilagens alares. Já o segundo é realizado com a entrada da agulha entre as porções craniais dos ramos mediais das alares. Sendo assim, a ponta nasal deve sempre estar segura pela mão livre de quem está injetando, para que o produto seja direcionado. Sob tal ótica, a aplicação é feita no plano subdérmico e os volumes que vão ser injetados devem

ser abaixo de 0,1 a 0,3 mL, se exceder, a ponta nasal pode ficar deformada. Haja visto tais fatos, é necessário ressaltar que os preenchimentos nas porções superiores da ponta ou distal do dorso nasal devem preservar o *supratip break*, pois a colocação de volume na região citada pode acabar promovendo a queda da ponta nasal.

Em casos nos quais a ponta nasal é bem definida, porém o dorso é baixo e o ângulo nasofrontal muito aberto, o preenchimento é iniciado pela origem nasal, a fim de reduzir esse ângulo. Tais injeções devem ser realizadas por meio da técnica retrógrada e se houver irregularidade, deve ser tratada com massagem. Se houver presença de giba óssea ou ósteo-cartilaginosa, no qual o tratamento cirúrgico é indiscutível, é possível disfarçar com preenchedores colocados proximal e distalmente a ela, levando em consideração a projeção e altura, para não resultar em um nariz inadequado.

Vantagens e Desvantagens

O uso do ácido hialurônico é vantajoso por ser um composto natural do organismo humano que possui biocompatibilidade e baixo risco de alergia e, é uma substância absorvível, que apresenta um resultado imediato e duradouro, sua aplicação é quase indolor e tem a capacidade de restaurar a hidratação e estimular a síntese do colágeno na pele. Ademais, oferece alta segurança, é minimamente invasivo, moldável e, os resultados podem ser revertidos (AUBRY *et al*, 2022).

Além disso, o risco de complicação é baixo, se realizado por especialistas com dominância do produto, técnica e anatomofisiologia da pele. Ademais, a escolha de um profissional habilitado também garante que o acompanhamento seja realizado de maneira adequada, logo, as complicações poderão ser detectadas e tratadas precocemente, evitando que evoluam para danos irreversíveis (RIBEIRO, *et al*, 2022).

Por outro lado, apesar dos prognósticos ruins serem incomuns, ainda existem desvantagens no uso do ácido hialurônico. Anatomicamente, a região periorbital pode estar sujeita ao aparecimento de equimoses e hematomas, já que é um local mais propício a um acúmulo de produto no momento de aplicação, o que pode acarretar o surgimento de nódulos. Por isso é de extrema importância a escolha do produto e técnica adequados, além dos cuidados após a realização, como a drenagem linfática (MAGRI; MAIO, 2016).

Na região palpebral o edema persistente pode surgir devido ao comprometimento da drenagem linfática causado pelo ácido, o que pode ser evitado utilizando-se volumes menores, espaçando mais as sessões de aplicação e optando por produtos menos hidrofílicos.

Outrossim, no caso de nódulos persistentes, nas duas regiões, periorbital e palpebral, é possível utilizar a injeção de hialuronidase no tratamento.

A região malar e submalar não apresentam complicações tão frequentes, já que são mais profundas. No entanto, pode haver insatisfação com o resultado estético caso ocorra um excesso de volume.

Já na região nasal e no sulco nasolabial a realização da técnica de maneira acurada é primordial, pois as complicações estão principalmente associadas a compressão e lesão vascular pela limitação na acomodação do volume inserido, o que pode causar necrose cutânea, apesar de serem raros os casos. Com isso, o volume e produto escolhidos adequadamente também são fundamentais.

CONCLUSÃO

Com as mudanças provocadas pelo envelhecimento e a busca constante por atingir os padrões de beleza, com face simétrica e juvenil, o preenchimento com ácido hialurônico (AH)

tornou-se um procedimento amplamente utilizado como meio de rejuvenescimento facial.

A injeção de AH é capaz de restaurar o volume perdido, proporcionando simetria dos contornos faciais e auxiliando no bem-estar, elevação da autoestima e melhoria das relações interpessoais (FARIA; GLADSTONE, *et al*).

Apesar de esse ser considerado um procedimento eficaz, seguro e duradouro, deve ser realizado com zelo, pois pode gerar complicações. É fundamental que o profissional responsável tenha conhecimento anatômico profundo, entendimento das técnicas de implantação, das deficiências volumétricas faciais inatas ou adquiridas e das propriedades e características do produto aplicado, além da importância da avaliação das necessidades de cada paciente (LACOMBE, V.G. 2023).

As principais complicações ocorrem devido a erros durante a aplicação do produto, logo a escolha do profissional é fundamental para a realização do procedimento. Entretanto, quando surgem intercorrências, o tratamento e detecção precoce são primordiais para um melhor desfecho.

Destarte, os estudos a respeito do preenchimento facial como forma de embelezamento e reestruturação da pele envelhecida é relevante pois é um procedimento que tem se tornado muito popular nos últimos anos e essa demanda maior faz com que haja exigência por profissionais cada vez mais qualificados, com resultados satisfatórios e atendimento de qualidade, sabendo evitar, mas também, manejar as complicações possíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.R *et al.* Ácido hialurônico no rejuvenescimento do terço superior da face: revisão e atualização. Parte 2: regiões temporal e supraorbitária. Surg Cosmet Dermatol. 2017.

AUBRY, S *et al*. Benefit of Hyaluronic Acid to Treat Facial Aging in Completely Edentulous Patients. J Clin Med. 2022 Oct 4;11(19):5874. doi: 10.3390/jcm11195874. PMID: 36233741; PMCID: PMC9570954.Aubry S, Collart-Dutilleul PY, Renaud M, Batifol D, Montal S, Pourreyron L, Carayon D. Benefit of Hyaluronic Acid to Treat Facial Aging in Completely Edentulous Patients. J Clin Med. 2022 Oct 4;11(19):5874. doi: 10.3390/jcm11195874. PMID: 36233741; PMCID: PMC9570954.

BASS, L. S. "Injectable Filler Techniques for Facial Rejuvenation, Volumization, and Augmentation." Facial Plastic Surgery Clinics of North America, vol. 23, no. 4, Nov. 2015, pp. 479–488, https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.07.004.

BRANDT, F.S & CAZZANIGA, A. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. Clin Interv Aging. 2008;3(1):153-9. doi: 10.2147/cia.s2135. PMID: 18488885; PMCID: PMC2544360.

DAHER, J. C., *et al*. "Vascular Complications from Facial Fillers with Hyaluronic Acid: Preparation of a Prevention and Treatment Protocol." Revista Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Sugery, vol. 35, no. 1, 2020, pp. 2–7, https://doi.org/10.5935/2177-1235.2020rbcp0002.

DANTAS, S. F. I. M., *et al*. "AS EFICÁCIAS a CURTO E LONGO PRAZO DO PREENCHIMENTO COM ÁCIDO HIALURÔNICO NO REJUVENESCIMENTO FACIAL." SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO, vol. 5, no. 1, 2019, pp. 63–81, revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/516.

FARIA, G. E. D. L. *et al*. "Embelezamento Facial Com Injetáveis E Principais Diferenças Entre Os Gêneros." Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, vol. 36, 6 July 2022, pp. 100–107, www.scielo.br/j/rbcp/a/fBNpmsGT5DQqRhJZBXY46bF/?lang=pt, https://doi.org/10.5935/2177-1235.2021RBCP0019.

HOJJAT, H., *et al*. Public Perception of Facial Fillers. Facial Plast Surg. 2019 Apr;35(2):204-209. doi: 10.1055/s-0039-1681071. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30849781.

KONTIS, T.C. Contemporary review of injectable facial fillers. JAMA Facial Plast Surg. 2013 Jan;15(1):58-64. doi: 10.1001/jamafacial.2013.337. PMID: 23183718.

LACOMBE, V.G. Volumizing Fillers for Skin: Selection Strategies. Facial Plast Surg Clin North Am. 2023 Nov;31(4):521-524. doi: 10.1016/j.fsc.2023.05.009. Epub 2023 Aug 12. PMID: 37806685.

LUPO, M.P. Hyaluronic acid fillers in facial rejuvenation. Semin Cutan Med Surg. 2006 Sep;25(3):122-6. doi: 10.1016/j.sder.2006.06.011. PMID: 17055390.

MAGRI, I.O & MAIO M. "Remodeling of the Middle Third of the Face with Fillers." Rev. Bras. Cir. Plást. 2016; 31 (4): 573–577.

RIBEIRO, A., *et al*. "As Vantagens Do Preenchimento Facial Com Ácido Hialurônico, E as Possíveis Complicações: Revisão Bibliográfica." Revista Científica de Estética E Cosmetologia, vol. 2, no. 1, 24 May 2022, p. E0422022, https://doi.org/10.48051/rcec.v2i1.42. Accessed 28 June 2022.

SABOIA, T. P. S., *et al*. "O Uso Do Ácido Hialurônico Na Harmonização Facial." Research, Society and Development, vol. 10, no. 14, 26 Oct. 2021, p. e94101421731, https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21731. Accessed 27 Mar. 2022.

SILVA NETO, J. M., *et al*. (2021). O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2021, 1-11.

TRINH, L.N. & GUPTA, A. Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. Facial Plast Surg. 2021 Oct;37(5):576-584. doi: 10.1055/s-0041-1724122. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33634456.

VASCONCELOS, S. C. B. *et al*. "O USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO REJUVENESCIMENTO FACIAL." Revista Brasileira Militar de Ciências, vol. 6, no. 14, 30 Jan. 2020, https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i14.28.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 20

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE EM PACIENTES COM ALOPECIA FRONTAL FIBROSANTE

ANDRÉ MAGLIO[1]
CAROLINA SOUZA[1]
GIOVANNA SABÓ MANCUSI[1]
MELINA SCARIATO GERALDELLO[1]
MILENA CARDIA LEME[1]

1. Discente Universidade de Medicina Santo Amaro - UNISA

Palavras-chave: *Alopecia; Couro Cabeludo; Queda de Cabelo*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.20

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O cabelo possui uma função crucial para os seres humanos, uma vez que protege o couro cabeludo contra danos dos raios ultravioleta, mantém a temperatura corporal pela cabeça e funciona como um sinalizador biológico, como a percepção tátil. Além disso, o cabelo também desempenha um papel importante na comunicação não verbal influenciando a percepção de beleza e vitalidade em diversas culturas. Para muitas mulheres, cabelos volumosos são um símbolo de feminilidade, enquanto, para os homens, cabelos espessos são frequentemente associados à juventude e saúde. A perda de cabelo pode, portanto, causar um impacto psicológico significativo, levando a estresse e ansiedade (A. ROBINSON, 2011; CASTILHO; MARQUES, 2021; MORENO-ARRONES, 2019).

A estrutura do cabelo é formada por queratina, uma proteína que é sintetizada nos folículos capilares. Estes folículos atravessam ciclos contínuos de crescimento (fase anágena), regressão (fase catágena) e repouso (fase telógena) ao longo da vida de um indivíduo. Durante a fase anágena, que pode durar entre dois a seis anos, o cabelo cresce a uma taxa de aproximadamente 0,3 milímetros por dia. Após essa fase, o cabelo entra na fase catágena, que é uma breve fase de transição que dura de duas a três semanas, seguida pela fase telógena, onde o cabelo entra em um estado de repouso por cerca de quatro meses, antes de cair. Em média, uma pessoa possui entre 100.000 e 120.000 fios de cabelo no couro cabeludo. Vários fatores, tanto internos quanto externos, podem desencadear uma transição precoce da fase anágena para a fase telógena, resultando em uma perda perceptível de cabelo dentro de dois a quatro meses, o que é comumente conhecido como alopecia (A. ROBINSON, 2011; PAUS; COTSARELIS, 1999; ANZAI *et al*., 2019).

A alopecia é uma condição patológica caracterizada pela perda de cabelo em áreas do corpo onde normalmente há crescimento capilar, mais comumente no couro cabeludo. Essa perda de cabelo pode ser temporária ou permanente, dependendo da causa subjacente, podendo ser classificadas como não cicatriciais e cicatriciais (DA SILVEIRA *et al*., 2022).

As alopecias não cicatriciais são geralmente reversíveis e ocorrem devido a uma maior proporção de fios de cabelo entrando na fase telógena ou pela transformação dos cabelos terminais, que são mais grossos e pigmentados, em cabelos vellus, que são finos e claros. Este tipo de alopecia pode ser temporário, e com o tratamento adequado, o crescimento do cabelo pode ser restaurado (DA SILVEIRA *et al*., 2022).

Já as alopecias cicatriciais são particularmente desafiadoras de tratar, pois o folículo piloso é o principal alvo da inflamação destrutiva, resultando na perda irreversível do cabelo. Podem ser provocadas por traumas, queimaduras, radiação, infecções e inflamações crônicas. Elas podem ser classificadas como primárias, caracterizando-se pela destruição permanente dos folículos capilares, ou secundárias, decorrentes de inflamações ou danos mecânicos ao tecido ao redor dos folículos. Em 2003, a *North American Hair Research Society* (NAHRS) categorizou essas condições com base nos tipos de células predominantes nos infiltrados inflamatórios observados nas biópsias do couro cabeludo: linfocíticas, neutrofílicas ou mistas. Entre as alopecias cicatriciais primárias linfocíticas, destaca-se a alopecia frontal fibrosante (AFF), inicialmente descrita como uma variante do líquen plano pilar (DA SILVEIRA *et al*., 2022; KANTI *et al*., 2018).

A AFF foi primeiramente descrita em 1994 por Kossard, que relatou casos de mulheres na pós-menopausa apresentando perda progressiva de cabelo na linha de implantação frontal. Essa condição se caracteriza por uma recessão lenta

e progressiva da linha do cabelo frontotemporal, frequentemente associada a pápulas ou lesões pilar. Desde sua descrição inicial, houve um aumento significativo no número de casos relatados, refletindo a crescente importância da AFF como uma condição dermatológica que necessita ser reconhecida e estudada (KOSSARD, 1994; MIRIMIRANI, 2019; ESTEBAN-LUCÍA *et al*., 2017).

A AFF tem sido descrita globalmente, porém, a maioria dos casos vem de relatos em países norte-americanos e europeus, tendo pouquíssimos casos registrados pela Ásia, com uma predominância de casos em causacianos em comparação com populações negras (PORRIÑO-BUSTAMANTE; FERNÁNDEZ-PUGNAIRE; ARIAS-SANTIAGO, 2021).

A AFF vem mostrando uma prevalência crescente, supostamente relacionado a fatores hormonais e ambientais. Há predomínio em mulheres na pós-menopausa, mas recentemente evidenciam um aumento de casos em caucasianos, sendo mulheres jovens e homens. Como ela é uma doença relativamente nova, sua etiopatogenia exata ainda não foi descrita, mas há uma variedade de fatores que podem contribuir para seu surgimento e/ou desenvolvimento (VAÑÓ; JAÉN OLASOLO; BERNÁRDEZ GUERRA, 2019; ESTEBAN-LUCÍA *et al*., 2017; STAREK *et al*., 2023).

Acredita-se que fatores hormonais desempenhem um papel na AFF, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, devido à maior frequência e à resposta aos inibidores da 5-alfa redutase. Os estrogênios reduzem o crescimento do cabelo e favorecem a transição de catágeno para o telógeno. A queda dos estrogênios na menopausa pode alterar o ciclo capilar e desencadear a AFF em pacientes suscetíveis. Além disso, os estrogênios podem atuar como agentes anti-fibróticos e imunomoduladores na AFF (VAÑÓ *et al*., 2019).

Já as terapias hormonais não parecem alterar o curso da doença nem prevenir seu início, enquanto o uso de dispositivos intrauterinos pode proteger contra a AFF. A hormonioterapia para câncer de mama com uso do tamoxifeno pode desencadear a doença. Homens com câncer de próstata tratados com terapia hormonal também podem desenvolver AFF. Estudos mostram que mulheres com AFF têm níveis mais baixos de DHEAS, androstenediona, FSH e progesterona, indicando uma possível relação com a deficiência de andrógenos (BLANCHARD *et al*., 2012; PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021).

A predisposição genética desempenha um papel importante, aproximadamente 5 a 8% dos pacientes com AFF relatam histórico familiar da doença. Associações com antígenos HLA, como HLA-DR1, HLA-B7 e HLA-A33:01, foram identificadas em casos familiares. Outros estudos de associação genômica ampla (GWAS) revelaram loci genéticos específicos ligados à AFF, incluindo CYP1B1 e HLA-B07:02. Os casos familiares podem indicar uma possível exposição ambiental comum, intensificada por predisposição genética. A transmissão autossômica dominante com penetrância reduzida e a influência epigenética são sugeridas (VAÑÓ *et al*., 2019; PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021).

Mecanismos autoimunes contribuem para uma reação inflamatória linfocitária, promovendo a destruição do folículo piloso por meio da formação de fibrose através da transição epitélio mesenquimal. Pesquisas recentes mostram que uma pequena porcentagem de pacientes com AFF, com um destaque em mulheres, têm uma associação a uma doença imunológica. Distúrbios da tireoide, como o hipotireoidismo, tireoidite de Hashimoto e doença de Graves, têm a maior associação. Além disso, doenças da pele (como o líquen plano, vitiligo, psoríase)

doenças reumatológicas, doenças gástricas, entre outras, podem estar associadas ao surgimento e desenvolvimento da AFF (PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021).

Acredita-se que a alopecia frontal fibrosante também pode se desenvolver a partir de fatores extrínsecos, e não somente intrínsecos. Há relatos de casos que algumas mulheres desenvolveram após cirurgias, como transplantes capilares ou lifting facial. O uso excessivo de cosméticos também está associado, levantando suspeita de ingredientes presentes em alguns produtos, exacerbando efeitos colaterais indesejados. O tabagismo e o uso específico de medicamentos têm relação limitada com o desenvolvimento da AFF, porém, há um grupo de controle que evidenciou um histórico mais significativo de uso de contraceptivos orais, o que sugere a possibilidade de um viés de seleção (PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021).

Como a etiopatogenia da AFF ainda é desconhecida, tem-se como ponto central a da perda do privilégio imunológico do folículo piloso, potencialmente induzida por IFN-γ. Na AFF, uma reação autoimune citotóxica de células T Th1 contra o folículo piloso nas regiões infundibular e ístmica parece ser fundamental, levando à destruição do folículo e perda do potencial regenerativo devido ao dano na área da protuberância, onde se encontram as células-tronco (KATOULIS *et al*., 2021; PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021).

A menor contagem de melanócitos no folículo superior em pacientes com AFF sugere que os melanócitos podem ser alvos antigênicos. No entanto, a progressão da AFF em pacientes tratados com *ustekinumabe* indica que as vias Th1 e Th17 não são centrais. Disfunções no receptor PPAR-γ também são apontadas como gatilhos iniciais da inflamação, com polimorfismos peroxissomais e toxinas ambientais contribuindo para esta disfunção (PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021).

A via mTOR, essencial para a homeostase lipídica e a maturação dos sebócitos, tem sua expressão reduzida na epiderme lesional de pacientes com AFF. A dehidroepiandrosterona (DHEA) desempenha um papel imunomodulador e pode explicar os benefícios do tratamento com inibidores da 5α-redutase. Já os efeitos na β-oxidação mitocondrial de ácidos graxos, levam ao acúmulo de ácidos graxos e ao estresse oxidativo, sugerindo que a disfunção mitocondrial é um processo inicial na patogênese da AFF (BLANCHARD *et al*., 2012; PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021).

A expressão de Snail1 e o papel do TGF-β indicam uma transição epitelial-mesenquimal contribuindo para a fibrose. A inibição da quinase Janus (JAK) pode reduzir a inflamação mediada por IFN associada à AFF. A inflamação neurogênica, com aumento de mastócitos e alteração na densidade de fibras nervosas, é outra hipótese (DOCHE *et al*., 2020).

Por fim, a superexpressão do receptor de hidrocarbonetos arila (AhR) e a ativação da via AhR/KP devido à fotoproteção facial excessiva são propostas como fatores contribuintes. A presença de microRNAs circulantes é altamente preditiva do status da doença na AFF (DOCHE *et al*., 2020).

METODO

O objetivo deste capítulo é fornecer uma revisão sistemática da literatura sobre a Alopecia Frontal Fibrosante (AFF), abordando sua etiopatogenia, fatores hormonais, genéticos, manifestações clínicas e outras influências relevantes. A busca foi feita a partir de artigos disponíveis nas plataformas do PubMed, Scielo, Jornais da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), Manual de Tricologia e sites dermatológicos. Utilizou-se descritores Alopecia, Alopecia Frontal Fibrosante, Calvície, Couro Cabeludo, Queda de Cabelo, publicados no período

de 2010 a 2024, que abordavam estudos do tipo série de casos clínicos, meta-análises, revisões, entre outros. A exclusão de artigos que não se encaixam no tema da pesquisa, bem como de artigos provenientes de fontes não verificadas e publicados antes de 2010, foi realizada. A análise dos estudos selecionados busca oferecer um amplo panorama sobre o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alopecia frontal fibrosante se enquadra dentro de uma divisão das alopecias, em cicatricial primária. As alopecias cicatriciais primárias podem ser classificadas dentro de 4 grupos para sua diferenciação: Linfocítica, Neutrofilítica, misto e inespecífica. Tanto o líquen plano pilar, quanto a alopecia frontal fibrosante se enquadram na categoria linfocítica, e acredita-se que estas duas patologias (LPP e AFF) estejam associadas. Ainda não se sabe ao certo se essas doenças de fato têm relação, uma vez que ambas são indistinguíveis por exames, mas não necessariamente seus achados serão os mesmos, podendo ter apresentações diferentes em cada paciente. Há a possibilidade de que ambas as doenças, na verdade, sejam as mesmas, mas ainda não é possível se provar. Até o momento, a alopecia frontal fibrosante se caracteriza como um subtipo do líquen plano pilar, assim como também o LPP clássico e a síndrome de Graham Little. O que se sabe até o momento, é que diferentemente do líquen plano pilar, a alopecia frontal fibrosante costumar atingir mulheres idosas, pós-menopausa, podendo conter, ou não, lesões clássicas do LPP (VAÑÓ *et al*., 2019).

A alopecia fibrosante frontal se manifesta com queda de cabelo progressiva na linha de implantação frontotemporal, afinamento dos pelos e quedas destes, não estando restrito apenas ao couro cabeludo, mas também a outras regiões, como as sobrancelhas e cílios. Também é comum serem observados sinais de inflamação como prurido e vermelhidão, que não são tão alarmantes quanto no LPP e sinais de foto exposição da face, podendo haver manchas. Nos pacientes do sexo masculino é possível que apenas a linha da costeleta seja perdida. Existem 3 padrões típicos de sua manifestação. Padrão 1: Perda frontal de folículos pilosos, sem alterar a densidade. Padrão 2: Alopecia difusa, que se estende da linha frontal para o restante do cabelo, comprometendo a densidade dos fios. Padrão 3: Linha frontal primitiva, gerando aspecto de “sinal de franja”. Entretanto, também é comum que esta patologia se apresente de forma atípica: Padrão AGA: Perda simétrica da linha frontotemporal e manutenção da paramediana. Padrão Ofíase: Este padrão assemelha a ofíase, pois se observa continuidade da perda, desde a região frontal até a occipital. Padrão em cocar: Região temporal é afetada por manchas ovaladas resultantes da alopecia. Padrão Upsilon: Extensão de dois triângulos simétricos pela linha frontotemporal até a parietal. (PORRIÑO-BUSTAMANTE *et al*., 2021; IORIZZO & TOSTI, 2019; ROCHA, 2022).

A abordagem diagnóstica da alopecia frontal fibrosante consiste na combinação de características clínicas da doença para diferenciá-la de outros tipos de alopecias (Figura 1), juntamente com o auxílio de exames complementares para sua confirmação. Dentre as características clínicas, é possível observar palidez na área afetada, ausência de orifícios foliculares, e a suspeita de alopecia é confirmada através da realização de dermatoscopia/tricoscopia e biópsia da área. A dermatoscopia é um procedimento que amplia a região da alopecia em imagem, permitindo uma melhor visualização das estruturas para a diferenciação de outras formas de alopecia **(Figura 21.1)**. Este exame é essencial para identificar características específicas, como pontos amarelos, cabelos em ponto de ex-

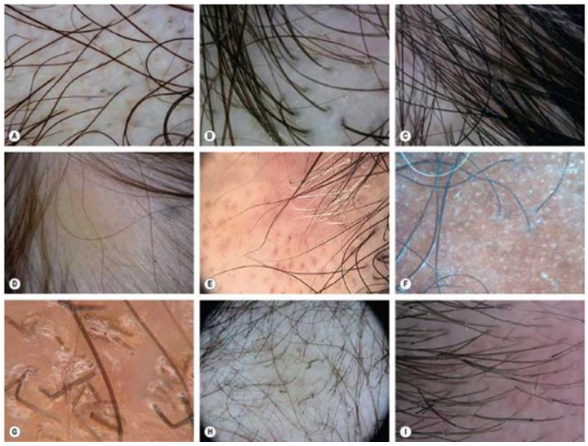
clamação, e pelos distróficos, que são indicadores importantes no diagnóstico diferencial de diversas formas de alopecia. No caso de alopecia frontal fibrosante é comum observar ausência dos orifícios foliculares, com descamação, eritema e hiperceratose peripapilosa. A biópsia é um exame que consiste na remoção de um pedaço de tecido da área de alopecia, para ser avaliado. Nele é comum serem vistos destruição folicular com células apoptóticas, que será substituído por fibrose e infiltrado linfocitário peripiloso. Entretanto, é importante lembrar que o diagnóstico da AFF não é simples, podendo haver confusão e diagnósticos equivocados, sendo importante excluir outras possíveis causas dos danos observados, podendo ser eles alopecia areata, lúpus eritematoso cutâneo e sistêmico, alopecia por tração, alopecia androgenética, pseudopelada de Brocq e linha familiar capilar frontal elevada e entre outros **(Tabela 20.1)** (SMIDARLE; SEIDL; SILVA, 2010; ROCHA, 2022).

Tabela 20.1 Quadro para correlação entre as manifestações dos diagnósticos diferenciais da AFF

Características Histológicas de Várias Formas de Alopecia
Alopecia de Padrão Masculino e Feminino (Alopecia Androgenética)
● Número total de folículos normal e sem inflamação significativa ● Aumento do número e porcentagem de pelos vivos ● Numerosos tratos fibrosis ● Porcentagem levemente elevada de telógenos Couro cabeludo não acometido (p. ex., occipital) com aparência normal
Eflúvio Telógeno
Número total normal de cabelos Número normal de pelos terminais (grandes) Aumento da porcentagem de telógenos para > 20% (> 15% é sugestivo) Ausência de inflamação e fibrose Porcentagem de telógenos raramente excede 50%; > 80% exclui eflúvio telógeno
Tricotilomania
● Os folículos são de tamanho normal ● Número total de cabelos (terminais e velos) é normal ● Anatomia folicular distorcida ● Aumento do número de pelos terminais catágenos e/ou telógenos ● Tricomalácia e grumos de pigmento dentro do canal do pelo ● Não há inflamação significativa
Alopecia *Areata*
Doença precoce em progressão ("aguda" e "subaguda")
● Número *total* normal de cabelos ● Infiltrado peribulbar mononuclear (com eosinófilos ocasionais), afetando predominantemente os bulbos pilosos anágenos e catágenos terminais ● Exocitose ocasional de células inflamatórias no epitélio bulbar ● Alterações degenerativas da matriz pilosa ● Aumento do número de fios miniaturizados Tricomalácia e estreitamento acentuado das hastes pilosas
Doença de Longa Duração e Estável ("crônica")
● Maioria dos pelos nas fases catágena ou telógena ● Numerosos pelos miniaturizados, "comprometidos", com ciclo curto, denominados pelos nanógenos Infiltrado mononuclear leve peribulbar em torno dos cabelos nanógenos possuindo bulbo semelhante a anágeno ou a catágeno
Líquen Plano Pilar
● Infiltrado de células mononucleares em faixa obscurecendo a interface entre o epitélio folicular e a derme; alteração vacuolar na interface e hipergranulose no infundíbulo afetados são típicos ● Corpos coloides ou de Civatte são ocasionalmente encontrados como parte da alteração de interface ● Inflamação acomete mais gravemente a porção *superior* do folículo (infundíbulo ou istmo) ● Ocasionalmente, são encontradas alterações epidérmicas de líquen plano

● Com o tempo, a fibrose perifolicular se torna proeminente e o infiltrado linfocitário parece se "afastar" do folículo ● Uma fenda artificial entre o epitélio e o estroma é frequentemente encontrada, com o epitélio "flutuando" dentro da fenda Imunofluorescência com padrão globular agrupado (geralmente IgM), adjacente ao epitélio folicular, é a característica da doença
Lesões Discóides e Lúpus Eritematoso
● Alteração de interface vacuolar da epiderme e do epitélio folicular; a epiderme pode ser poupada ● A alteração de interface nos folículos é geralmente vacuolar em vez de liquenóide (menos inflamação) ● Inflamação crônica (muitas vezes incluindo plasmócitos) das glândulas sudoríparas écrinas e do músculo eretor do pelo está presente algumas vezes ● O aumento da mucina dérmica está frequentemente presente Depósitos granulares de IgG e C3 (menos comumente IgM ou IgA) na junção dermoepidérmica e/ou na junção do epitélio folicular e derme são típicos
Alopecia de Tração (Estágio Final)
● O número total de pelos terminais é acentuadamente reduzido ● Colunas distintas de tecido conjuntivo substituem alguns folículos, deixando "espaços em branco" evidentes ● As glândulas sebáceas, associadas aos folículos pilosos restantes ainda estão intactas e glândulas sebáceas geralmente persistem em unidades foliculares que parecem ter perdido todo o seu epitélio folicular ● Não há inflamação perifolicular significativa Hastes pilosas "nuas"residuais raramente são vistas em casos típicos de alopecia de tração terminal; o significado deste achado é incerto

Figura 20.1 Exames de Dermatoscopia em Diferentes Formas de Alopecia



Legenda: A Alopecia areata (AA): pontos amarelos, cabelos em ponto de exclamação e pelos distróficos são característicos; a cor dos pontos amarelos pode variar de amarelo a amarelo-rosado. Observe algumas hastes semelhantes a velos. **B** Alopecia androgenética (AGA): a variabilidade de diâmetros de haste do cabelo afeta > 20% dos pelos. Círculos marrons ao redor das hastes (sinal de peripilar) é uma pista sutil. **C** Eflúvio telógeno: as hastes são de diâmetro semelhante (ao contrário da AGA). **D** Alopecia triangular temporal: hastes pilosas despigmentadas tipo velos, mas sem pontos amarelos ou pelos distróficos como são vistos na AA. **E** Lúpus eritematoso discóide (LED): pontos vermelhos foliculares são um sinal característico e histopatologicamente correspondem a vasos dilatados, eritrócitos extravasados e rolhas de queratina. **F** Líquen plano pilar: pontos brancos devido à perda da melanina sobre tratos fibróticos cicatrizados e fibrose perifolicular. A fibrose no LED é mais difusa. **G** Tinea capitis: cabelos em vírgula são uma pista para o diagnóstico. **H** Moniletrix: presença de hastes quebradas além de cabelos com uma aparência de colar de contas permite um diagnóstico in vivo. **I** Trichorrhexis invaginata (cabelos em bambu) em um paciente com síndrome de Netherton: hastes quebradas e nodosidades. BOLOGNIA, J.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. Dermatologia. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, cap.69. 2015

A alopecia fibrosante frontal é uma patologia para a qual ainda não se conhece a cura e muitos estudos relatam ineficácia de quais tratamentos conhecidos. Entretanto, alguns tratamentos são atualmente utilizados, na tentativa de amenizar os efeitos e sua progressão. O principal medicamento utilizado é o corticoide, podendo ser administrado por via oral, tópica, sistêmica e intralesional. Esta alternativa é comumente utilizada em estágios iniciais da doença, onde o processo inflamatório está mais controlado. Possui efeitos promissores no controle da doença, mas caso o tratamento seja interrompido, a progressão da doença continua a evoluir. Temos como exemplo o acetonido de triancinolona, mas este utilizado em estágios avançados

exacerba a fibrose e atrofia da área Em alguns pacientes o uso combinado de dinasterida oral 2,5 mg/dia + Minoxidil 2% interrompe o percurso da doença. Outros medicamentos utilizados são retinoides tópicos como a isotretinoína oral, minoxidil tópico, hidroxicloroquina e finasterida.2,10. Também podem ser utilizados anti-inflamatórios para conter a inflamação local. Todavia, nenhum destes metos detectou de forma significativa o cessamento de sua progressão ou cura. Um estudo realizado pela Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia se mostrou promissor ao combinar dutasterida oral, 0,5 mg ao dia com pimecrolimus em creme 1% duas vezes ao dia, por seis meses. Neste estudo, eles relatam replicação dos pelos das áreas afetadas, sem efeitos colaterais importantes. Sempre é importante ressaltar que quanto antes o tratamento for iniciado, antes a progressão da doença será desacelerada, enfatizando a necessidade do diagnóstico precoce da patologia. (BOLOGNIA; JORIZZO; SCHAFFER, 2015)

CONCLUSÃO

Devido a AFF causar significativa perda de cabelo na região frontal do couro cabeludo e ser caracterizada pela inflamação e destruição dos folículos pilosos, a evolução dessa condição pode levar a impactos psicológicos e estéticos permanentes. Junto a isso, com o aumento da incidência e prevalência da AFF e com o pouco conhecimento sobre sua etiologia, há uma necessidade urgente de mais estudos sobre suas causas e tratamentos. Dessa forma conclui-se que diagnosticar precocemente e prevenir a progressão da alopecia é crucial para melhorar o prognóstico e, assim, recuperar a autoestima dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANZAI, A.; DONATI, A.; VALENTE, N. Y. *et al*. Isolated eyebrow loss in frontal fibrosing alopecia: relevance of early diagnosis and treatment. Br J Dermatol, v. 175, p. 1099-1101, 2016. DOI: 10.1111/bjd.14750

BLANCHARD, P.-G. *et al*. Major involvement of mTOR in the PPARγ-induced stimulation of adipose tissue lipid uptake and fat accretion. Journal of Lipid Research, v. 53, p. 1117-1125, 2012. DOI:https://doi.org/10.1194/jlr.M021485

BOLOGNIA, J.; JORIZZO, J. L.; SCHAFFER, J. V. Dermatologia. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, cap. 69, 2015.

CASTILHO, C. P.; MARQUES, R. F. DA S. Alopecia Frontal Fibrosante. BWS Journal, v. 4, p. 1-11, 2021.

DA SILVEIRA, S. J. S. *et al*. Alopecia frontal fibrosante / Frontal fibrosing alopecia. Brazilian Journal of Development, v. 8, p. 42870-42877, 2022. DOI:10.34117/bjdv8n6-025

DOCHE, I. *et al*. Overexpression of the aryl hydrocarbon receptor in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: a potential pathogenic role for dioxins?: an investigational study of 38 patients. v. 34, n. 7, 2020.DOI: 10.1111/jdv.16287

ESTEBAN-LUCÍA, L. *et al*. Update on frontal fibrosing alopecia. Actas Dermosifiliográficas, v. 108, n. 4, p. 293–304, 2017.

GUERREIRO, R.; KAHN, M. Alopeciais. Rev. Med. Clini. Condes, v. 22, p. 775-783, 2011. https://doi.org/10.1016/S0716-8640(11)70490-4.

IORIZZO, M. & TOSTI, A. Frontal fibrosing alopecia: An update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. American Journal of Clinical Dermatology, v. 20, p. 379-390, 2019.

KATOULIS, A. C. *et al*. Decreased melanocyte counts in the upper hair follicle in frontal fibrosing alopecia compared to lichen planopilaris: a retrospective histopathologic study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 35, 2021. DOI: 10.1111/jdv.17093

MORENO-ARRONES, O.M. *et al*. Risk factors associated with frontal fibrosing alopecia: A multicentre case–control study. Clinical and Experimental Dermatology, v. 44, n. 4, p. 404-410, 2019. doi: 10.1111/ced.13785.

PAUS, R.; COTSARELIS, G. The Biology of Hair Follicles. New England Journal of Medicine, v. 341, p. 491-497, 1999.DOI: 10.1056/NEJM199908123410706

PORRIÑO-BUSTAMANTE, M. L.; FERNÁNDEZ-PUGNAIRE, M. A.; ARIAS-SANTIAGO, S. Frontal Fibrosing Alopecia: A Review. Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 9, p. 1805, 21 abr. 2021. DOI: 10.3390/jcm10091805

ROCHA, V.B. *et al*. Subtipos incomuns da alopecia frontal fibrosante: Análise retrospectiva das características clínicas e prognósticas. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 97, n. 2, p. 260-262, 2022. doi: 10.1016/j.abdp.2021.12.001.

SMIDARLE, D. N.; SEIDL, M.; SILVA, R. C. DA. Alopecia frontal fibrosante: relato de caso. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, n. 6, p. 879–882, dez. 2010.DOI: https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000600015

STAREK, J.V. *et al*. Frontal fibrosing alopecia: report of four sisters. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 98, n. 6, 2023. https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.02.009.

VAÑÓ, S.; OLASOLO, P. J.; BERNÁRDEZ GUERRA, C. Manual práctico de tricología: #TricoHRC. [s.l.] Madrid Medical & Marketing Communications, 2019.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 21

HIDROCLOROTIAZIDA E OS RISCOS À SAÚDE DA PELE

GIOVANA DOS SANTOS[1]
GABRIELLE DA ROSA GOMES[1]

1. Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil

Palavras-chave: *Câncer de pele; Hidroclorotiazida ; Fator de risco*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.21

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético tiazídico amplamente utilizado no manejo da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de edemas. Esse medicamento, que há décadas faz parte da primeira linha de tratamento, tem mostrado efeitos significativos na redução de complicações cardiovasculares, como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) (NOCHAIWONG *et al*., 2022). No entanto, estudos recentes têm associado a HCTZ a um risco aumentado de câncer de pele em função de suas propriedades fotossensibilizantes. Tais propriedades da HCTZ resultam na formação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio após exposição à luz UV. Esse prejuízo pode culminar em neoplasias cutâneas, como carcinoma de células escamosas e basocelular.

A Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) classificou a HCTZ como medicamento do grupo 2B, que indica sua possível carcinogenicidade em humanos (PEDERSEN *et al*., 2018; MORALES *et al*., 2020; SHAO *et al*., 2022). Junto a isso, estudos epidemiológicos, incluindo análises de caso-controle, reforçam esse possível aspecto, indicando aumento no risco de câncer de pele entre pacientes que fazem uso crônico de HCTZ, especialmente em doses cumulativas elevadas (PEDERSEN *et al*., 2018).

Diante de tais evidências, este estudo tem como objetivo investigar a relação entre o uso de HCTZ e o risco do desenvolvimento de câncer de pele, por meio de uma abordagem abrangente e atualizada, que possa dar subsídios à prática clínica e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período entre março a maio de 2024, por meio de recursos acadêmicos de renome como PubMed, *Medline*, Lilacs, *Science Direct* e *Scopus* foram minuciosamente explorados, utilizando-se uma combinação de termos chave como "câncer de pele", "hidroclorotiazida", e "fator de risco". Para alcançar um entendimento abrangente, foi necessária a condução de uma extensa pesquisa bibliográfica, englobando os mais recentes estudos nas áreas cruciais da dermatologia, oncologia e farmacologia. Desta busca foram encontrados 78 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram estabelecidos os seguintes critérios para inclusão de estudos na revisão:

1. Publicações no período de 2017 a 2024;
2. Dissertações ou artigos escritos em inglês ou português;
3. Artigos que abordem as temáticas propostas para esta pesquisa;
4. Acessibilidade de artigos online e gratuitos;
5. Artigos originais, casos estudos de caso-controle, revisões de literatura pertinentes, meta-análises e estudos de coorte que investigaram essa associação foram incluídos.

Para os critérios de exclusão compreenderam estudos com metodologia questionável, estudos informais da literatura, artigos mediantes a pagamento, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Preliminarmente, foram revisados os títulos e resumos dos artigos identificados para avaliar sua significância de acordo com as diretrizes definidas. Dessa forma, os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos. Para garantir uma qualidade metodológica relevante ao tema

foi realizada uma avaliação minuciosa para a escolha da seleção final dos estudos. Portanto, dos 87 artigos inicialmente considerados, 38 foram pré-selecionados e, posteriormente, 16 foram definidos para seleção final.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Fisiopatologia do câncer, visão geral da Hidroclorotiazida, Efeitos fotossensibilizantes da Hidroclorotiazida e o Risco de Câncer de pele. A revisão foi elaborada manualmente pelos autores do estudo, com o intuito de expandir o conhecimento sobre o risco da hidroclorotiazida no desenvolvimento de câncer de pele e fornecer informações benéficas para profissionais de saúde, pacientes e estudantes na área.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia do Câncer de Pele

O câncer de pele é uma das formas mais comuns de câncer, caracterizando-se pelo crescimento anormal e descontrolado das células da pele. Os três tipos principais de câncer de pele a destacar são: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular (CEC) e melanoma. Cada um desses tipos possui causas, sintomas e mecanismos fisiopatológicos distintos, que caracterizam sua presença e evolução. Compreender a fisiopatologia e os fatores de risco associados aos diferentes tipos de câncer é fundamental para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz. Além disso, os medicamentos que aumentam a sensibilidade à luz UV, devem ser prescritos com cautela, especialmente quando para aqueles pacientes com predisposição ao câncer de pele.

Carcinoma Basocelular (CBC)

Fisiopatologia: o CBC se origina nas células nasais, localizadas na camada mais profunda da epiderme. A exposição prolongada aos raios ultravioleta (UV), seja do sol ou de fontes artificiais, como câmaras de bronzeamento, leva a danos no DNA dessas células, propiciando a ocorrência de mutações que promovem o crescimento descontrolado (VANWORMER *et al*., 2022).

Causas: a principal causa do CBC é o excesso de exposição à radiação UV. Fatores genéticos e o tom de pele são cruciais para o aumento do risco, assim como são mais suscetíveis a desenvolverem CBC aqueles indivíduos imunossuprimidos (VANWORMER *et al*., 2022).

Sintomas: o CBC geralmente se apresenta como lesões ou nódulos perolados, brilhantes e translúcidos na pele. Pode ter bordas elevadas e vasos sanguíneos visíveis. As lesões também podem ulcerar e sangrar facilmente, formando crostas (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Carcinoma Espinocelular (CEC)

Fisiopatologia: o CEC se origina nas células escamosas, as quais compõem a maior parte da epiderme. Assim como o CBC, o CEC é fortemente associado à exposição aos raios UV, que induz mutações no DNA das próprias células escamosas, especialmente no gene TP53, responsável pela regulação do ciclo celular e apoptose (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Causas: a principal causa é a exposição crônica à radiação UV. Outros fatores de risco também incluem o uso de HCTZ, queimaduras graves, exposição a produtos químicos carcinogênicos (como arsênico), e infecções pelo papilomavírus humano (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Sintomas: o CEC pode se manifestar como nódulos vermelhos escamosos e endurecidos, ou como úlceras abertas que não cicatrizam. Es-

sas lesões podem sangrar ou formar crostas, assim como o CBC, e são frequentemente encontradas em áreas expostas ao sol, como rosto, orelhas, pescoço, lábios e mãos sol (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Melanoma

Fisiopatologia: o melanoma é o tipo mais grave de câncer de pele e se origina nos melanócitos, células produtoras de melanina na epiderme. A exposição intermitente e intensa à radiação UV é um fator crítico que causa danos ao DNA dos melanócitos. Mutações em genes como BRAF, NRAS e CDKN2A são comuns e contribuem para o crescimento e disseminação descontrolados das células cancerígenas (VANWORMER *et al*., 2022).

Causas: a exposição intensa e intermitente à radiação UV, especialmente quando resulta em queimaduras solares, por exemplo, é um fator de risco significativo. Histórico familiar de melanoma, pele clara e presença de muitos nevos (sinais), além do uso de câmaras de bronzeamento, são fatores que contribuem para o aumento do risco (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Sintomas: o melanoma frequentemente como uma nova lesão ou uma alteração em algum nevo preexistente. É caracterizado pela regra “ABCDE”: Assimetria, Bordas irregulares, Cor variada, Diâmetro maior que 6mm e Evolução ou mudança no aspecto. A ocorrência do melanoma pode se dar em qualquer parte do corpo, no entanto, é mais usual em áreas expostas ao sol (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético tiazídico que atua inibindo a reabsorção de sódio no túbulo renal distal, aumentando assim a excreção de água, sódio, potássio e hidrogênio. Este fármaco é utilizado sozinho ou em combinação com outros medicamentos para tratar a hipertensão arterial sistêmica. Há décadas, a HCTZ faz parte da primeira linha de tratamentos para controle de hipertensão e edema, com efeitos significativos na redução de complicações como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (NOCHAIWONG *et al*., 2022). As reações adversas são raras e incluem fotossensibilidade cutânea e reações alérgicas, mas são mais comuns em doses superiores a 25 mg por dia (KREUTZ; ALGHARABLY; DOUROS, 2019).

Efeitos Fotossensibilizantes da Hidroclorotiazida

Em relação a fotossensibilidade induzida por medicamentos, a Hidroclorotiazida é considerada o grupo mais comum de fotossensibilizadores. As propriedades fotossensibilizantes da hidroclorotiazida resultam na geração de radicais livres e espécies reativas de oxigênio após exposição à luz UV. Isto leva ao aumento de mutações nos reguladores do ciclo celular p53 e CDKN2A, levando em última análise a danos permanentes à radiação ultravioleta. Esses radicais livres causam então alterações neoplásicas, originando o carcinoma de queratinócitos (ADALSTEINSSON *et al*., 2021).

O estudo de Karkoszka *et al*. (2024) analisou os efeitos fototóxicos da hidroclorotiazida (HCTZ) nas células normais da pele humana, particularmente melanócitos e fibroblastos. De acordo com a pesquisa, a HCTZ exposta à radiação ultravioleta A (UVA), levou a uma diminuição na viabilidade celular e na atividade metabólica. Essa diminuição foi associada a distúrbios na homeostase redox, indicando o estresse oxidativo como um mecanismo de reação fototóxica. A despolarização da membrana mitocondrial foi identificada como um dos efeitos fototóxicos observados nas células normais da pele.

Nesse viés, a propriedade fotossensibilizante da HCTZ pode aumentar a sensibilidade da pele à radiação ultravioleta, levando a danos ao DNA dos queratinócitos, inflamação e ativação de oncogenes. Tal efeito fototóxico pode acarretar uma elevada formação de dímeros de timina e outros danos ao DNA, pavimentando o caminho para a emergência de células malignas (BIGAGLI; MUGELLI & MANCIA, 2022). Ademais, entende-se que a supressão do sistema imunológico local, um possível efeito colateral desse medicamento, possa de igual modo favorecer a proliferação de células cancerígenas, ampliando a complexidade deste grave quadro clínico (BIGAGLI *et al*., 2021; SHAO *et al*., 2022).

O Risco de Câncer de Pele

Há uma clara associação entre o uso crônico de HCTZ e um aumento no risco de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer de pele, com uma relação dose-resposta observada em relação à dose cumulativa da medicação (PEDERSEN *et al*., 2018; MORALES *et al*., 2020; SHAO *et al*., 2022). Conforme a exposição à luz ultravioleta amplia os danos nas células da pele, a administração simultânea e prolongada da hidroclorotiazida aumenta a probabilidade de malignidade cutânea.

Um estudo dinamarquês de caso-controle analisou a relação entre o uso de hidroclorotiazida e câncer de pele não melanoma. A pesquisa envolveu mais de 80 mil casos de carcinoma basocelular e 13 mil casos de carcinoma espinocelular, comparados com controles populacionais. Os resultados mostraram que quanto mais uma pessoa era exposta a HCTZ, maior era a probabilidade de ela desenvolver carcinoma de células escamosas, associado a um aumento significativo no risco de carcinoma espinocelular, com uma razão de chances (OR) de 1,7 para exposição cumulativa alta (≥50.000 mg). Para o carcinoma basocelular, o risco também aumentou, embora de forma menos pronunciada (OR de 1,3 para exposições elevadas). Ademais, evidencia-se que os pacientes que foram expostos a uma dose cumulativa de 200.000 mg ou mais de hidroclorotiazida têm um risco sete vezes maior de desenvolver carcinoma de células escamosas. Os pesquisadores atribuem causalidade aos seus achados e apresentam a fotossensibilização conferida pelo medicamento como plausibilidade biológica (PEDERSEN *et al*., 2018). Em 2018, com base nesses achados epidemiológicos, o Comité para a Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que havia um risco aumentado de CCNM relacionado à ingestão de doses cumulativas elevadas de HCTZ, apoiado por um modelo biológico mecanístico plausível. Como resultado, foi incluído tal advertência no resumo das características do medicamento e no folheto informativo dos medicamentos que contêm HCTZ. Essa inclusão tem como objetivo alertar médicos e pacientes sobre o risco potencial, permitindo uma avaliação mais cuidadosa dos benefícios e riscos do tratamento com HCTZ.

Diferentemente da hidroclorotiazida, a terapia com outros tipos de diuréticos tiazídicos não apresenta evidências relevantes de associação com o câncer de pele não melanoma (GARRIDO & BORGES-COSTA, 2020). Em um estudo populacional japonês comparando uma coorte de 12.197 pacientes hipertensos que receberam hidroclorotiazida com uma coorte de propensão de idade e sexo de 12.197 pacientes hipertensos que não receberam hidroclorotiazida acompanhados por uma mediana de 7,2 anos, o risco de de câncer de pele não mela-

noma foi maior entre os usuários de hidroclorotiazida do que em não usuários (HASHIZUME *et al*., 2023).

A relação entre o uso de hidroclorotiazida (HCTZ) e a exposição solar em relação ao risco de câncer de queratinócitos têm sido objeto de estudo. O uso prolongado de HCTZ foi correlacionado a um aumento significativo no risco de câncer de queratinócitos em adultos residentes na região norte-central de Wisconsin. Sob condições de baixa exposição solar, observou-se um aumento de 14% no risco para cada ano adicional de uso de HCTZ. Além disso, há indícios de que o risco carcinogênico pode ser ligeiramente acelerado em usuários mais idosos de HCTZ expostos a altos níveis de radiação solar (VANWORMER *et al*., 2022). Esses achados corroboram a evidência de que o HCTZ, um agente anti-hipertensivo amplamente prescrito, possui efeitos bem documentados de fotossensibilidade e fototoxicidade, os quais podem contribuir para danos celulares e potencial desenvolvimento de câncer de pele. Essas descobertas podem influenciar a escolha de medicamentos para o controle da pressão arterial em pacientes com maior predisposição ao desenvolvimento de câncer de queratinócitos, ressaltando, igualmente, a importância de se minimizar a exposição solar, especialmente em uma população em envelhecimento com maior prevalência de hipertensão e preocupações relacionadas ao câncer de pele.

Adicionalmente, existem evidências de que o uso de hidroclorotiazida está associado a um aumento do risco de melanoma maligno. Em um estudo realizado, foram identificados 22.010 casos de melanoma, dos quais 413 (2,1%) foram classificados como usuários de alto consumo de hidroclorotiazida (≥50.000 mg), resultando em uma razão de chances ajustada de 1,22 para melanoma (POTTEGÅRD *et al*., 2018). Dessa maneira, evidencia-se o risco da hidroclorotiazida não apenas para o câncer de pele não melanoma, mas também para o potencial risco de melanoma.

No Brasil, um estudo examinou a associação entre o uso de hidroclorotiazida (HCTZ) e o risco de câncer de pele não melanoma (NMSC) na população brasileira. A pesquisa, que incluiu 375 participantes, revelou que 8,1% apresentavam confirmação histológica de NMSC, dos quais 16,1% haviam sido expostos à HCTZ. Embora não tenha sido encontrada uma correlação significativa entre o uso de HCTZ e NMSC, o estudo foi considerado promissor como projeto piloto (TIBA *et al*., 2021). A implementação de questionários padronizados em campanhas nacionais de prevenção de câncer de pele pode fornecer dados mais precisos sobre o impacto real da HCTZ na incidência de câncer de pele na população brasileira.

CONCLUSÃO

O presente estudo revisou a literatura existente sobre a associação entre o uso de hidroclorotiazida e o risco da ocorrência do câncer de pele, destacando a importância de uma avaliação criteriosa desse medicamento amplamente difundido. A HCTZ, diurético tiazídico frequentemente utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, foi associada a um maior risco no surgimento do câncer de pele, especialmente quando em doses cumulativas elevadas (PEDERSEN *et al*., 2018; MORALES *et al*., 2020; SHAO *et al*., 2022). A fotossensibilidade induzida pela HCTZ, resultante da formação de radicais livres e de espécies reativas de oxigênio, foi identificada como um mecanismo crucial, que propicia a ocorrência de danos celulares e o desenvolvimento de neoplasias cutâneas (ADALSTEINSSON *et al*., 2020; BIGIGALI; MUGELLI & MANCIA, 2022).

Estudos epidemiológicos, incluindo análises de caso-controle, evidenciaram uma relação dose-resposta significativa, indicando um risco maior de carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular entre os indivíduos que fazem uso crônico de HCTZ (PEDERSEN *et al*., 2018). Além disso, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) reconheceu esse risco, recomendando a inclusão de advertências nas bulas dos medicamentos que contenham HCTZ. Outros estudos também corroboram tais achados, indicando aumento significativo no risco do surgimento de câncer de queratinócitos em usuários de HCTZ, especialmente quando sob condições de exposição solar importante (VANWORMER *et al*., 2022; HASHIZUME *et al*., 2023).

Embora alguns estudos não tenham encontrado correlação significativa em populações específicas, como observado no estudo piloto brasileiro (TIBA *et al*., 2021), a maior parte das evidências sugere a imprescindibilidade de cautela na prescrição de HCTZ, principalmente para pacientes com importante exposição solar ou predisposição ao câncer de pele. A escolha das alternativas terapêuticas e a minimização da exposição solar são medidas cruciais para mitigar esse risco.

Em suma, apesar de a HCTZ continuar sendo uma opção eficaz no manejo da HAS, profissionais de saúde devem estar atentos aos riscos associados ao seu uso prolongado e considerar atentamente os benefícios e prejuízos ao definir o tratamento. A conscientização e a educação dos pacientes acerca dos potenciais efeitos adversos do uso de HCTZ são também essenciais, para uma gestão segura e eficiente da hipertensão, não comprometendo o bem-estar do paciente por outra perspectiva muitas vezes ignorada, que é a saúde da pele.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADALSTEINSSON, JONAS A. *et al*. Association between Hydrochlorothiazide and the Risk of In-situ and Invasive Squamous Cell Skin Carcinoma and Basal Cell Carcinoma: A Population-Based Case-Control Study. Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 84, n. 3, p. 669-675, 2021. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.025.

BIGAGLI, ELISABETTA; MUGELLI, ALESSANDRO; & MANCIA, GIUSEPPE. A reverse translational pharmacological approach to understand the underlying mechanisms of the reported association between hydrochlorothiazide and non-melanoma skin cancer. Journal of Hypertension, v. 40, n. 9, p. 1647–1649, 2022.doi: https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003167.

BIGAGLI, ELISABETTA *et al*. Hydrochlorothiazide Use and Risk of Nonmelanoma Skin Cancers: A Biological Plausibility Study. Oxidative medicine and cellular longevity, v. 2021, p. 1–15, 2021. doi: https://doi.org/10.1155/2021/6655542.

GARRIDO, PEDRO MIGUEL; & BORGES-COSTA, JOÃO. Terapêutica com hidroclorotiazida e risco de cancro cutâneo não melanoma: revisão da literatura. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 39, n. 3, p. 163–170, 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.07.008.

GBM - GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA. Cartilha CEC de Pele, 2019. Disponível em: <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2023/08/livreto-GBM_2023_VF.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2024.

HASHIZUME, HIDEO et al. Hydrochlorothiazide increases risk of nonmelanoma skin cancer in an elderly Japanese cohort with hypertension: The Shizuoka study. JAAD International, v. 12, p. 49–57, 2023. doi: https://doi.org/10.1016/j.jdin.2023.04.007.

IARC - International Agency for Research on Cancer. Some Drugs and Herbal Products. Lyon: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 108, 2015.

KARKOSZKA, MARTA *et al*. Phototoxic Reactions Inducted by Hydrochlorothiazide and Furosemide in Normal Skin Cells—In Vitro Studies on Melanocytes and Fibroblasts. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 3, p. 1432–1432, 2024. doi: https://doi.org/10.3390/ijms25031432.

KREUTZ, REINHOLD; ALGHARABLY, ENGI. A. H.; & DOUROS, ANTONIOS. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. Journal of Hypertension, v. 37, n. 10, p. 1950–1958, 2019. doi: https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002136.

MORALES, DANIEL R. *et al*. Association between hydrochlorothiazide exposure and different incident skin, lip and oral cavity cancers: A series of population-based nested case–control studies. British Journal of Clinical Pharmacology, vol.86, n. 7, p. 1336-1345, 2020. doi: https://doi.org/10.1111/bcp.14245.

NOCHAIWONG, SURAPON *et al*. Use of Thiazide Diuretics and Risk of All Types of Skin Cancers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers, v. 14, n. 10, p. 2566, 2022. doi: https://doi.org/10.3390/cancers14102566.

PEDERSEN, SIDSEL ARNSPANG *et al*. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 78, n. 4, p. 673-681.e9, 2018. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042.

POTTEGÅRD, ANTON *et al*. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. JAMA Internal Medicine, v. 178, n. 8, p. 1120-1122, 2018. doi: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.1652.

PRAC- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3-6 September 2018 PRAC meeting. Out. 2018. Disponível em:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_.pdf>. Acesso em: 4 mai. 2024.

SHAO, SHIH-CHIEH *et al*. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine, v. 20, n. 1, p. 228, 2022. doi: https://doi.org/10.1186/s12916-022-02419-9.

TIBA, ANA P. L. *et al*. Use of hydrochlorothiazide and risk of nonmelanoma skin cancer: a pilot study in the Brazilian population. International Journal of Dermatology, v. 61, n. 6, p. e213-e214, 2021. doi: https://doi.org/10.1111/ijd.15900.

VANWORMER, JEFFREY J. *et al.* Hydrochlorothiazide use, sun exposure, and risk of keratinocyte cancer. BMC Public Health, v. 22, n. 1, p. 1282, 2022. doi: https://doi.org/10.1186/s12889-022-13705-9.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 22

OS IMPACTOS DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DO PRÓPOLIS NA CICATRIZAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANA LUIZA BARBOSA[1]
LIGIA LUANA FREIRE DA SILVA[1]
ISABELA MARIA SERAFIM[1]
ANA CAROLINE DE MELO GELLA[1]
HANNAA EL HAYEK[1]
GABRIELA VITÓRIA DA COSTA BARBOSA[1]
GABRIELA LACERDA SOUTO PEIXOTO[1]
ISABELLA OLIVEIRA FARIA DE GOUVEIA[1]
KAROLLYNNE PONTES CORDEIRO CHIANG[1]
VICTORIA NATALIA OLIVEIRA ARTUZO[1]
GIOVANNA REGIANI JULIANO[1]
MARIA LUISA GODINHO ARPAIA[1]
YOLANDA MARIA TEIXEIRA[1]
THAÍS GERMANO[1]
MARCOS CÉSAR FLORIAN[2]

1. Discente - Faculdade de Medicina na Universidade Nove de Julho
2. Docente – Faculdade de Medicina na Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Própolis; Cicatrização; Impactos*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.22

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A própolis é um produto natural, cuja composição química é complexa e tem resinas e bálsamos de fontes vegetais utilizadas para as abelhas produzi-lo. Os principais grupos de compostos químicos presentes na própolis, exceto as resinas, são ceras, polifenóis (Ácidos Fenólicos, Flavonóides) e terpenóides (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis é utilizada pelas abelhas como mecanismo de defesa da colmeia, cuja proteção se dá por meio do preenchimento das cavidades nas paredes da colmeia, diminuindo a entrada de frio e aumentando a mumificação dos intrusos - evitando sua decomposição. Assim, explica-se o porquê da própolis ser chamada de "cola de abelha" (EL-SAKHAWY, 2023).

O Brasil lidera pesquisas sobre produtos advindos das abelhas, incluindo a própolis, a qual se distingue pela origem botânica, que neste país tem grande riqueza de variedade vegetativa (EL-SAKHAWY, 2023).

Observou-se a variabilidade sazonal entre as concentrações de vestilol, neovestitol e isoliquiritigenina, com grande ação antibacteriana durante a estação chuvosa (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis, pela complexa composição química (200 elementos), é considerada promissora devido às suas diversas propriedades biológicas, como a de ter ação antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, hipertensora, cicatrizante, anestésica, anticancerígena, anti-HIV e anti-cariogênica (BARBOSA, 2009).

O efeito benéfico da própolis deve-se principalmente aos Flavonóides - compostos fenólicos advindos de plantas, os quais atuam em vários processos fisiológicos, operando na ação e ingestão de vitaminas, nos processos de cicatrização como antioxidantes e exercendo ação antimicrobiana e moduladora do sistema imune (BARBOSA, 2009).

Hodiernamente, questiona-se sobre a ação regenerativa e granulativa dos tecidos causada pela própolis. Nesse sentido, a própolis beneficia a cicatrização, apresenta propriedade antibiótica natural desprovida de efeitos adversos, diferentemente do que ocorre com a utilização dos antibióticos sintéticos. Além disso, possui baixo custo às coberturas utilizadas, fazendo-se acessível às diversas populações e realidades socioeconômicas diferentes (BARBOSA, 2009).

A atividade antibacteriana da própolis está relacionada a dois níveis. O primeiro, com ação direta sobre os microrganismos. O segundo, com estimulação do sistema imune ativando células naturais do organismo. Ademais, a própolis ainda pode interferir na permeabilidade da membrana bacteriana e na sua produção de trifosfato de adenosina (ATP), assim como na redução da mobilidade bacteriana.

Diante desse cenário, realizou-se uma revisão sistemática, a qual tem como finalidade analisar as pesquisas que abordam o uso terapêutico da própolis com potencial ação cicatrizante em lesões específicas e queimaduras e analisar a sua efetividade neste processo de cicatrização. A ação antimicrobiana é maior em bactérias Gram-positivas do que em Gram-negativas. Sendo que alto teor de artepillina C no extrato etanólico de própolis mostra alta atividade antibacteriana em MRSA S.aureus, além de apresentar efeitos anti-inflamatórios adicionais mediados pela modulação do NF-kappaB e inibir a prostaglandina E e o óxido nítrico (PRZYBYŁEK, 2019).

O objetivo deste estudo foi mapear os potenciais terapêuticos e promissores da própolis na cicatrização de lesões e queimaduras, principalmente no que tange aos mecanismos antimicrobiano, antiinflamatório e antioxidantes deste produto natural.

MÉTODO

Critério de Eleição

Critério de Inclusão

Apenas artigos científicos que registraram consequências do uso da própolis para a cicatrização de lesões e tratamento de queimaduras. Os artigos estavam nos idiomas inglês, espanhol ou português, e foram incluídos apenas aqueles que apresentavam informações sobre composição química, ações antimicrobianas, antioxidante e antiinflamatória da própolis. Foram incluídos também alguns estudos que apresentavam ensaios clínicos, "*in vitro*" e dados sobre o país de origem da própolis.

Critério de Exclusão

Nesta revisão sistemática, foram excluídos artigos que tivessem conflitos de interesse, fossem relatos de casos e/ou séries de casos. Também se excluiu artigos de resenhas de literatura, enciclopédias, capítulos de livros, resumos de conferências, notícias e pequenas comunicações.

Critério de Fontes de Informação e Estratégias de Busca

A revisão sistemática utilizou bases de dados, nas quais foram descritos estudos relatando efeitos promissores da própolis na cicatrização de lesões e queimaduras, devido ao seu alto potencial antimicrobiano, antioxidante e antiinflamatório, além de alta complexidade na composição química que favorece todos esses benefícios. Foram utilizados os seguintes descritores: "Cicatrização", "Própolis" e "Potencial" terapêutico". Os artigos foram buscados e consultados principalmente nas plataformas PubMed e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*).

Seleção de Estudo

A triagem dos artigos incluídos nesta revisão foi realizada a partir da análise do título e do resumo, se ambos atendiam aos critérios de elegibilidade, os quais foram eleitos pelos critérios de inclusão e não se encaixaram nos critérios de exclusão. Os artigos incluídos foram lidos na íntegra, em leitura e análise aprofundadas, enquanto os que atenderam os critérios de exclusão foram retirados da seleção desta revisão. Os artigos escolhidos foram organizados após suas seleções (**Tabela 22.1**).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 22.1 Síntese dos resultados

Artigo	Ano	Resultados	Conclusão
Propolis standardized extract (EPP-AF®), an innovative chemically and biologically reproducible pharmaceutical compound for treating wounds	2012	Para determinar a atividade antimicrobiana dos extratos e formulações contra microrganismos mais prevalentes em queimaduras, como Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, utilizou-se a metodologia de microdiluição em caldo. Ademais, utilizou-se Ratos Wistar com pele ferida por punção para averiguar as propriedades cicatrizantes da própolis.	Os resultados da caracterização química e biológica demonstraram a reprodutibildade de lote a lote do extrato padronizado, resultado inédito. A atividade antimicrobiana e cicatrizante do fármaco estudado apresentou os melhores resultados quando as amostras continham 3,6% de própolis, sugerindo que esta é a composição mais promissora.

Formation and Biopharmaceutical Characterization of Electrospun PVP Mats with Propolis and Silver Nanoparticles for Fast Releasing Wound Dressing	2016	Potencial antibacterianas, antivirais, antifúngicas, antioxidantes, antiinflamatórias e anticancerígenas da própolis e sua habilidade de fomentar o sistema imune e proporcionar a cicatrização de feridas tornam-na um componente pertinente para materiais curativos. Por terem grande ação antisséptica e antimicrobiana, as nanopartículas de prata também poderiam ser consideradas no desenvolvimento de produtos para cicatrização de feridas. Assim, a combinação da própolis e nanopartículas de prata pode originar melhores características de produtos desenvolvidos para a cicatrização e cuidado de feridas. As mantas eletrofiadas de nano/microfibra produzidas foram avaliadas estudando sua estrutura, taxa de dissolução, liberação de compostos fenólicos de própolis e nanopartículas de prata e atividade antimicrobiana. A caracterização biofarmacêutica de mantas eletrofiadas demonstrou rápida liberação de compostos fenólicos de própolis e nanopartículas de prata.	A avaliação da atividade antimicrobiana em cepas de *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Bacillus subtilis, Bacillus cereus* e Candida albicans confirmou a capacidade das esteiras eletrofiadas de inibir o crescimento dos microrganismos testados.
Antibacterial Properties of Propolis	2019	Analisou-se resultados de estudos sobre a influência da própolis em mais de 600 cepas bacterianas. Foi confirmada a maior atividade da própolis contra bactérias Gram-positivas do que Gram-negativas. Somado a isso, foi comparada a atividade antimicrobiana da própolis de diferentes regiões do mundo. Como resultado, foi encontrada alta atividade da própolis do Oriente Médio em relação tanto às cepas Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) quanto às Gram-negativas (*Escherichia coli*). Concomitantemente, a atividade mais baixa foi demonstrada para amostras de própolis da Alemanha, Irlanda e Coreia.	Foi encontrada alta atividade da própolis do Oriente Médio em relação tanto às cepas Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) quanto às Gram-negativas (*Escherichia coli*). Simultaneamente, a atividade mais baixa foi demonstrada para amostras de própolis da Alemanha, Irlanda e Coreia.
Applications of propolis-based materials in wound healing	2023	Foram apresentadas aplicações de curativos de própolis para o tratamento de diversos tipos de feridas, como cicatrização de feridas, queimaduras e úlceras. As direções futuras dos curativos à base de própolis para cicatrização de feridas são propostas posteriormente. Esta revisão mostrou que os materiais à base de própolis podem ser um novo curativo promissor para oclusão de feridas e reparação tecidual.	Esta revisão mostrou que os materiais à base de própolis podem ser um novo curativo promissor para oclusão de feridas e reparação tecidual.

Acción propóleos en el tratamiento de lesiones en la piel: estudio de la revisión de la literatura	2008	Os dados foram obtidos por meio de busca nas bases de dados LILACS, MEDLINE, e BDENF, abrangendo o período de 1980 a 2007, nos idiomas português, inglês e espanhol. Identificaram-se 1127 artigos, dos quais 38 atenderam aos critérios de inclusão deste estudo. Destes artigos, 7 (18,4%) eram estudos clínicos e 31 (81,6%) experimentais "*in vitro*" e em animais. Quanto à abordagem, foram classificados em dois focos temáticos: atuação terapêutica da própolis na cicatrização das lesões e ação antimicrobiana da própolis.	A análise dos trabalhos destacou a eficácia da própolis no tratamento de feridas, atuando como agente cicatrizante e antimicrobiano natural, cujas propriedades dependem diretamente da forma e local de extração e concentração do produto.

Síntese de Resultados

As feridas impedem a continuidade da pele, por exemplo queimaduras, trauma, incisão ou motivo médico. Os microrganismos como bactérias e fungos podem colonizar o local da lesão, causando infecções, lentificando a cicatrização e aumentando o dano tecidual. A própolis tem propriedades e atividades biológicas como antimicrobiana, remodelação do tecido cutâneo e intensificador da proliferação celular da epiderme, as quais foram associadas à promoção da cicatrização da pele (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis demonstra excelente eficácia terapêutica em diferentes tipos de lesões, como diabetes, infecção, cirúrgica, queimaduras e úlceras gástricas. A cicatrização de feridas segue por meio de um padrão bem ajustado de estágios sucessivos, como a homeostasia (coagulação), inflamação, proliferação celular e remodelação tecidual (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis pode reduzir a resposta inflamatória para conseguir um melhor processo de cicatrização. A intervenção com própolis aumenta significativamente os componentes da matriz extracelular durante a fase inicial de cicatrização, desse modo, observou-se a redução da molécula da matriz extracelular. A própolis estimula a expressão de fator transformador de crescimento Beta (citocina altamente pleiotrópica), a qual contribui para os estágios iniciais do reparo de feridas, como a homeostasia e a inflamação (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis pode suprimir os efeitos nocivos dos radicais livres na pele e no tecido, devido ao seu poder em extinguir os radicais livres na pele. Este efeito na pele é benéfico para o tratamento de queimaduras. A própolis é capaz de inibir formação de EROs, o qual inibe a síntese de eicosanóides, retarda a ativação do NF-kB, diminui a expressão de diferentes citocinas inflamatórias e inibe o dano oxidativo a carboidratos, proteínas, lipídios e DNA/RNA (EL-SAKHAWY, 2023).

Estudos em roedores diabéticos comprovou efeitos significativos da própolis na aceleração da taxa de cicatrização de feridas. A própolis auxilia o processo de repitelização e reduz a inflamação ao normalizar a contagem fisiológica do fluxo de neutrófilos e macrófagos na área referida, o que evita a inflamação persistente normalmente observada no diabetes. Em composição de cremes tópicos, a própolis apresentou resultados semelhantes (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis é considerada um produto natural promissor para a cicatrização de queimaduras por promover a proliferação, ativação e capacidade de crescimento das células da pele, sem toxicidade e raro efeito alérgico. A sua atividade na cicatrização de queimaduras ocorre essencialmente através da organização da res-

posta imunológica por meio de estágio inflamatório. A permeação cutânea pela formação de uma pomada local de própolis nas feridas dérmicas de roedores depende da fase de cicatrização. Estimula principalmente o estágio de proliferação da cicatrização de feridas, motivando a formação de queratinócitos. Esta pomada reduz as áreas da ferida de forma mais eficaz do que a preparação típica. A aplicação regional da própolis diminui o número de mastócitos, neutrófilos, acelerando o processo de revitalização e cicatrização de feridas (EL-SAKHAWY, 2023).

O creme tópico de própolis melhora a cicatrização em pacientes e diminui a inflamação da ferida de forma mais eficiente do que o tratamento local com sulfadiazina de prata. Ademais, a própolis auxiliou reparo celular epitelial de lesões bucais. Além disso, foi capaz de cicatrizar feridas epiteliais da córnea em camundongos, com a aplicação de extrato aquoso de própolis a 1% - cuja área do defeito epitelial foi menor se comparada com a de grupo controle. Desse modo, a própolis é considerada um potente acelerador de cicatrização de feridas (EL-SAKHAWY, 2023).

A principal etapa para a contração e cicatrização da lesão cutânea é a síntese de colágeno. A própolis aumenta a velocidade da expressão do colágeno Tipo I durante a fase inicial da cicatrização da ferida e permite o fechamento desta. Em camundongo diabético tipo I, a aplicação local da própolis mostra aceleração da cicatrização de feridas e fechamento do diabetes. A própolis induz o fechamento de feridas aumentando a expressão e deposição de colágeno tipo I, diminuindo a matriz e reduzindo a inflamação. A própolis também é benéfica por acelerar a cicatrização dos tecidos queimados, estimula a remodelação da matriz extracelular da ferida devido ao seu constituinte flavanóide, o qual previne a necrose das células e reduz a peroxidação lipídica. Esta etapa envolve migração e proliferação de queratinócitos e células epidérmicas, adesão de fibroblastos e constrição da matriz extracelular (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis é útil para abolir a infecção durante o tratamento de feridas devido ao seu efeito imunoestimulante; além disso, modifica a permeabilidade da membrana celular da bactéria, inibe a síntese de algumas proteínas e inibe a divisão celular, assim é um antibacteriano eficiente (EL-SAKHAWY, 2023).

A própolis diminui a formação de cicatrizes após a cicatrização da ferida, aumenta a contração da ferida, diminui o tempo de cicatrização e estimula o reparo tecidual. Há formação de biofilme, um fator relevante capaz de deteriorar o reparo de feridas durante um ou mais estágios de cicatrização. Sendo assim, a própolis é considerada um biomaterial promissor no tratamento do biofilme de feridas. Entendimentos sinérgicos entre própolis e antibióticos foram confirmados (EL-SAKHAWY, 2023).

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que a própolis é, de fato, promissora para a cicatrização de feridas, como em queimaduras, traumas ou incisão, devido aos seus excelentes potenciais antimicrobianos, antioxidante, antiinflamatório e cicatrizante. Os estudos embasados por esta análise sistemática confirmam a melhora na cicatrização, aumento de colágeno, redução no tempo de recuperação e regeneração, menor infeção e inflamação, dentre outros benefícios.

Todavia, ainda faltam estudos aprofundados para definir as doses seguras da própolis para a cicatrização acelerada e eficaz. Por isso, fazem-se necessárias novas pesquisas sobre o tema para buscar maiores especificidades e melhores resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, MARIA HELENA *et al*. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. Acta Paulista de Enfermagem, v. 22, p. 318-322, 2009.

BERRETTA, ANDRESA APARECIDA *et al*. Propolis standardized extract (EPP-AF®), an innovative chemically and biologically reproducible pharmaceutical compound for treating wounds. International Journal of Biological Sciences, v. 8, n. 4, p. 512, 2012.

EL-SAKHAWY, MOHAMED; SALAMA, AHMED; TOHAMY, HEBAT-ALLAH S. Applications of propolis-based materials in wound healing. Archives of Dermatological Research, v. 316, n. 1, p. 61, 2023.

PRZYBYŁEK, IZABELA; KARPIŃSKI, TOMASZ M. Antibacterial properties of propolis. Molecules, v. 24, n. 11, p. 2047, 2019.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 23

COMPLICAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORAS

IZABELLA PAULINO DE SEOUZA CANDIDO[1]
MARIA LUIZA RUIZ CARRASCOSA[1]
MANUELA PERRI MARIN[1]
JOÃO PEDRO FABRINI DA SILVA[1]

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina

Palavras-chave: *Imunossupressores; Complicações farmacológicas; Dermatologia*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.23

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As terapias imunossupressoras desempenham um papel crucial no tratamento de uma vasta gama de doenças. À medida que novos agentes são desenvolvidos e as indicações terapêuticas evoluem, o cenário torna-se cada vez mais complexo. Essas terapias são frequentemente utilizadas para controlar a superativação patológica do sistema imunológico em condições reumatológicas ou autoimunes, bem como em regimes profiláticos para evitar a doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD). Além disso, elas são essenciais para melhorar a sobrevivência do enxerto e reduzir complicações em transplantes de órgãos sólidos (SOT) e de células-tronco hematopoéticas (TCTH) (HANDLEY & HAND, 2022).

No entanto, a imunossupressão induzida por essas terapias aumenta a susceptibilidade a infecções. O estado de imunossupressão, influenciado por fatores complexos do hospedeiro e terapias concomitantes, deve ser cuidadosamente monitorado, pois pode mascarar o risco real de infecções nos pacientes em tratamento (HANDLEY & HAND, 2022).

Com o aumento da lista de medicamentos disponíveis para tratar doenças inflamatórias intestinais (DII), é fundamental estar atento aos eventos adversos, incluindo aqueles que afetam a pele. Eventos dermatológicos adversos podem ser facilmente confundidos com manifestações extraintestinais da DII, o que exige uma vigilância rigorosa por parte dos profissionais de saúde (MORAN *et al*., 2013).

No contexto do lúpus eritematoso sistêmico (LES), a infecção é uma das principais causas de hospitalizações e mortalidade. Estudos indicam que as infecções são responsáveis por uma alta porcentagem de morbidade nesses pacientes, superando inclusive outras complicações como aterosclerose e nefrite. A imunossupressão, tanto pelo tratamento quanto pelas alterações imunológicas inerentes ao LES, predispõe esses pacientes a infecções oportunistas. Além disso, a hipótese de que patógenos possam induzir autoimunidade através de mimetismo molecular é um campo de investigação ativo, sugerindo que infecções podem exacerbar o LES (HE & LI, 2023).

Na dermatologia, o uso de imunossupressores também é amplamente adotado, principalmente para controlar doenças inflamatórias cutâneas. No entanto, a prescrição crescente desses medicamentos tem revelado efeitos adversos paradoxais, como o aparecimento ou agravamento de doenças inflamatórias, especialmente com o uso de antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF) (BRESSAN *et al*., 2010; CURY-MARTINS *et al*., 2020).

Portanto, embora as terapias imunossupressoras sejam indispensáveis no manejo de várias condições clínicas, é imperativo que os profissionais de saúde estejam atentos às complicações cutâneas associadas e desenvolvam estratégias eficazes de manejo. A compreensão dessas complicações e a implementação de abordagens preventivas e terapêuticas adequadas são fundamentais para minimizar os riscos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho aborda as complicações cutâneas relacionadas às terapias imunossupressoras, com foco em estratégias de manejo na prática clínica. Ao explorar as nuances dessas complicações e apresentar abordagens de manejo, esperamos contribuir para uma prática clínica mais segura e eficaz.

MÉTODO

A fim de realizar um levantamento bibliográfico, foram consultados, nos meses de março a maio de 2024, referências sobre a temática de estratégias de manejo de complicações cutâneas associadas a terapias imunossupressoras, nas

bases de dados: PubMed; SciElo; Google acadêmico e Anais Brasileiros de Dermatologia. Foram utilizados os seguintes termos de busca: "*imunossupression therapy*" AND "*cutaneous complications" AND "management"*.

Como critério de inclusão, definiu-se o período de publicação de 14 anos de artigos publicados em inglês, português e espanhol, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, relatos de caso e capítulos de livro disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os processos de seleção, foram obtidos um total de 10 artigos, os quais foram submetidos a leitura minuciosa e coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Terapia Imunossupressora

A terapia imunossupressora possui diversas indicações e atua na divisão celular, além de possuir propriedades anti-inflamatórias. Essa terapia tem a função de inibir o sistema imunológico do paciente, a fim de atenuar doenças autoimunes ou até mesmo prevenir doença do enxerto versus hospedeiro em casos de transplante. Medicamentos como azatioprina, metotrexato, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil e imunobiológicos são prescritos com base em suas indicações, contraindicações, efeitos adversos e interações medicamentosas, sendo que a individualização é sempre considerada para garantir o sucesso da terapia imunossupressora com complicações e reações adversas mínimas. Todavia, a imunossupressão está intimamente associada a complicações dermatológicas, devido à desregulação da imunidade humoral e à supressão de células de defesa, como células T e células B (HANDLEY & HAND, 2022; MORAN *et al*., 2013; HE & LI, 2023; BRESSAN *et al*., 2010).

De modo geral, a fim de evitar possíveis complicações, é fundamental individualizar as estratégias preventivas, reconhecer fatores de risco com base no mecanismo de ação da medicação imunossupressora, além de investigar possíveis infecções prévias, através de rastreio laboratorial, e prevenir futuras infecções, através da regularização da vacinação. Durante a terapia, é importante monitorar o paciente e avaliar seus sinais e sintomas que podem ser indicativos de uma infecção, para que a abordagem clínica seja eficaz logo no início da complicação, evitando sua evolução (VALDOEIROS *et al*., 2021).

Erupções e infecções cutâneas

Eczema

O eczema é um efeito colateral bem documentado da terapia imunossupressora, relacionado à alteração da regulação imunológica e à deficiência e ao mau funcionamento das células T CD8+, além da atenuação da atividade das células natural killer (NK). As lesões eczematosas decorrentes da imunossupressão acometem, mais frequentemente, as regiões antecubitais e fossa poplítea, além de tronco e face. O manejo dessa condição é realizado através do uso de terapia tópica com corticoides, cujas propriedades anti-inflamatórias podem auxiliar no controle dos sintomas, além da exclusão de reações alérgicas a outros agentes, através de testes específicos. Em caso de persistência das lesões, a terapia imunossupressora deve ser suspensa (MORAN *et al*., 2013; VASCONCELLOS, 2018; ORFALI *et al*., 2023).

Erupção Acneiforme

Medicamentos imunossupressores como azatioprina, ciclosporina, infliximabe e adalimumabe se associam a casos de erupção acneiforme com formação de pápulas e pústulas, especialmente em áreas atípicas como membros, porém o mecanismo imunopatológico

ainda é desconhecido. O manejo deve contemplar limpeza e higiene adequadas da pele, além de uso de corticoides tópicos se necessário; ademais, o paciente deve ser orientado sobre a possível demora na regressão das erupções, mesmo se suspensa a terapia imunossupressora (MORAN *et al*., 2013; CURY-MARTINS *et al*., 2020).

Psoríase

Em indivíduos expostos à terapia anti-TNF – como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol –, a psoríase se manifesta em uma prevalência global de 3%, paradoxalmente, haja vista que esses medicamentos são, muitas vezes, utilizados no tratamento desta condição. Essa manifestação é mais comum em mulheres (70%), e costuma iniciar de 2 a 6 meses após o início da terapia imunossupressora, manifestando-se como psoríase em placas, gutata e pustulosa. A patogênese envolvida na erupção cutânea psoriásica se associa à ativação de células T autorreativas e da atividade do interferon alfa (IFN alfa), cuja principal fonte está presente em células dendríticas plasmocitoides, descritas em lesões cutâneas psoriásicas iniciais (MORAN *et al*., 2013; VASCONCELLOS *et al*., 2016).

Em casos de erupção cutânea psoriásica após exposição a anti-TNF, o manejo inicial depende da extensão do quadro e consiste na administração de corticosteroides tópicos ou agentes como queratolíticos e análogos da vitamina D, além de terapia sistêmica com metotrexato, retinóides (acitretina) ou ciclosporina, sendo altamente eficaz. Contudo, caso não haja melhora, deve-se considerar a interrupção da terapia imunossupressora, a partir de uma análise individual de riscos e benefícios. Embora a associação de outra terapia imunossupressora anti-TNF alfa seja uma opção, esta se associa a uma alta recorrência e prevalência dos sintomas (MORAN *et al*., 2013; VASCONCELLOS et al., 2016).

Infecções Cutâneas

O uso de imunossupressores como anti-TNF alfa está intimamente associado a complicações cutâneas por efeito de classe, como reativação do vírus herpes simplex (HSV) – que deve ser manejado com uso de medicamentos antivirais, como aciclovir – e infecção cutânea aguda por estafilococos, cujo manejo inclui uso de antibióticos, além de drenagem de abscessos e desbridamento de áreas de necrose se necessário (MORAN *et al*., 2013).

Terapias imunossupressoras de micofenolato mofetil (MMF) e azatioprina (AZA) aumentam o risco de infecção, principalmente fúngica – como a pitiríase versicolor e tinea corporis –, por inibirem a proliferação celular, que devem ser manejadas com uso de antifúngicos azólicos tópicos ou orais, a depender de sua extensão e localização (HE & LI, 2023).

Reações de Hipersensibilidade

A administração de imunossupressores promove, frequentemente, reação local aguda à infusão, com instalação de infecções cutâneas como celulite, úlceras de pele, prurido ou urticária. Inicialmente, deve-se realizar a exclusão de anafilaxia e confirmação do quadro de urticária. Confirmada a condição, o manejo deverá ser realizado com uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração (não sedativos), podendo-se aumentar a dose em casos refratários, e corticosteroides, o qual não deve ser utilizado por tempo prolongado (MORAN *et al*., 2013; SALVADOR *et al*., 2021).

Farmacodermias (exantema/DRESS)

Em publicação recente dos anais brasileiros de dermatologia, um estudo apresentou a ocorrência de farmacodermias em 13,6% dos pacientes atendidos no serviço de interconsulta dermatológica no período de 2013-2016, totalizando 219 casos diagnosticados. Sob diversas formas clínicas, a DRESS foi um tipo de reação

grave observada nos pacientes do estudo (reação a droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos) em 40 pacientes. Porém em 42,3% dos casos não foi possível encontrar o fármaco responsável (MARTINS *et al*., 2022).

Está descrito na literatura atual que a terapia imunossupressora apresenta diversos efeitos colaterais, inclusive cutâneos, e está relacionada à presença de infecções oportunistas e reações de hipersensibilidade (CHASTAIN *et al*., 2024). Por exemplo, os medicamentos quimioterápicos que alteram o funcionamento do sistema imune têm sido amplamente utilizados em diversas patologias oncológicas há mais de 70 anos. Porém, são comumente associados a ocorrência de reações de hipersensibilidade com incidências variáveis a depender do agente terapêutico empregado. Porém, os antibióticos são os fármacos que apresentam maior incidência de reações adversas, como a vancomicina (KHAN *et al*., 2022).

O manejo deve incluir o rápido reconhecimento e diagnóstico da síndrome. A principal causa de morte associada ao quadro se deve a ocorrência de insuficiência hepática. Porém, na maioria das situações a retirada do agente etiológico deflagrador da reação promove melhora do quadro sistêmico e resolução espontânea do quadro cutâneo (MORAES, 2015). Dessa forma, o enfoque no diagnóstico é a parte mais desafiadora do cenário clínico da DRESS. Na ausência de sinais de gravidade, a terapia inclui – além da interrupção do medicamento suspeito – corticosteroides tópicos, emolientes e anti-histamínicos. Em casos que apresentem algum sinal de gravidade, a terapia deve incluir corticosteroides sistêmicos e, em situações com sinais de risco de vida, deve-se utilizar corticosteroide combinado com imunoglobulina intravenosa (IVIG). (CALLE *et al*., 2023).

Alterações de Pigmentação

Existem diversas alterações de pigmentação da pele, porém poucos estudos abordam a ocorrência de alterações de pigmentação relacionadas ao uso de fármacos imunossupressores. Esta condição representa 10 a 20% de todos os casos de hiperpigmentação adquirida e a hipótese de a etiologia provável ser o uso de medicamentos tem de ser considerada em lesões pigmentadas inexplicáveis, especialmente em idosos (MORAN *et al*., 2013).

O vitiligo, caracterizado pela perda de melanócitos e pigmentação cutânea irregular, pode surgir como complicação dermatológica do uso de terapia imunossupressora. Embora a fisiopatologia exata ainda não seja conhecida, evidências experimentais demonstram que o infliximabe está associado à patogênese do vitiligo não segmentar, embora ele seja utilizado também em alguns casos como tratamento desta condição (MORAN *et al*., 2013).

Em um estudo realizado na cidade de Valladolid (Espanha) durante o período de 2017 a 2018, a incidência de hiperpigmentação induzida por medicamentos foi de 1,31% dos pacientes, mais comumente encontrada em mucosa oral e áreas foto-expostas. É um desafio diagnóstico pois na maioria das vezes os médicos não consideram os medicamentos como possível causa da alteração pigmentar. O manejo deve sempre incluir a exclusão de diagnósticos diferenciais com distúrbios endócrinos, dermatológicos propriamente ditos e de origem idiopática, com atenção especial aos pacientes em polifarmácia como possível caso de alterações da pigmentação por uso de medicamentos (GARCIA & MOLINA, 2019). O tratamento pode muitas vezes se limitar ao afastamento de exposição solar ou interrupção do tratamento com o medicamento imunossupressor, mas em alguns casos a terapia à laser apresentou prognóstico de cura (DEREURE, 2001).

Outro exemplo de alteração de pigmentação induzida por medicação foi apresentada no estudo de LI, Y. *et al*, em que o antibiótico minociclina - uma tetraciclina comumente empregada na terapêutica de quadros de acne, rosácea e outras inflamações cutâneas - conhecida por promover como efeito adverso pigmentação da pele, foi tratada de modo eficaz com luz intensa pulsada e peeling químico. O tratamento padrão é baseado no uso de Lasers q-switched nd: YAG, rubi e alexandrita. Porém esse estudo sugere que a combinação de peeling químico e luz intensa pulsada pode ser uma opção eficaz (LI *et al*., 2023).

Alopecia

Estudos evidenciam diversos casos de alopecia induzida pelo uso de adalimumabe, associada também a psoríase de couro cabeludo. As manifestações incluem desde alopecia difusa com placas psoriáticas em couro cabeludo, tronco e extremidades até alopecia androgenética e alopecia areata, que podem ocorrer desde o início da terapia como também podem iniciar meses após. A alopecia costuma regredir rapidamente após cessar o uso do imunossupressor, exceto em casos de alopecia cicatricial, devido ao fato de essa ser uma condição irreversível, por isso a necessidade de se investigar imediatamente a alopecia e identificar sua causa (MORAN *et al*., 2013).

Aumento do Risco de Câncer de Pele

A imunossupressão é um fator de risco conhecido para câncer de pele, com risco aumentado em 65-250 vezes de carcinoma espinocelular, risco aumentado em 10 vezes para ocorrência de carcinoma basocelular e risco até 8 vezes maior de melanoma em transplantados de órgãos sólidos que fazem tratamento com agentes imunossupressores (KREHER *et al*., 2022). Estes agentes podem ter efeitos adicionais nas vias proliferativas independentes do sistema imunológico. Assim, a avaliação do regime específico pelo dermatologista é fundamental para avaliar o risco de câncer de pele em cada paciente.

Estudos mostram a associação do uso de tiopurina e de medicamentos anti-TNF com risco aumentado de desenvolver câncer de pele não melanoma, especialmente carcinoma de células escamosas, sendo esse risco maior em caucasianos em idade superior a 65 anos. A associação dessas medicações possui efeito aditivo no risco de desenvolvimento do câncer de pele não melanoma, bem como o uso de doses mais altas por períodos prolongados. Essa associação se deve, principalmente, à atenuação do sistema imunológico associada à depleção de células de Langerhans apresentadoras de antígenos e CD4+ e CD8+, além do poder cancerígeno do acúmulo cutâneo de nucleotídeos de tioguanina (6-TGN) sob exposição de radiação ultravioleta (MORAN et al., 2013).

CONCLUSÃO

As terapias com o uso de imunossupressores foram uma revolução no âmbito médico, no manejo de vários pacientes refratários aos tratamentos prévios de suas condições e em casos ainda sem terapia eficaz. Não há dúvidas de que o seu benefício seja comprovado, porém, não se pode deixar de lado o fato de que vários medicamentos dessa classe apresentam inúmeros efeitos adversos, incluindo manifestações cutâneas como: erupções e infecções de pele, reações de hipersensibilidade, farmacodermias e vários outros distúrbios.

A partir da condução do presente trabalho, foi possível fazer uma coletânea abrangente das possíveis complicações dérmicas e epidérmicas associadas às terapias com imunossupressores, de modo que o tratamento de doenças com o uso desses medicamentos deve ser feito um acompanhamento dermatológico e diagnóstico precoce, para assim, evitar, tratar e rastrear manifestações advindas da escolha dessas drogas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRESSAN, A.L. *et al*. Imunossupressores na Dermatologia. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 85, n. 1, p. 9-22, 2010. DOI: 10.1590/S0365-05962010000100002.

CALLE, A.M. *et al*. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. World Allergy Organization Journal, v. 16, n. 3, 2023. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100673.

CHASTAIN, D.B. *et al*. Epidemiological trends and clinical outcomes of cryptococcosis in a medically insured population in the United States: a claims-based analysis from 2017 to 2019. Therapeutic Advances in Infectious Disease, v. 11, 2024. DOI: 10.1177/20499361241244967.

CURY-MARTINS, J. *et al*. Manejo dos eventos adversos dermatológicos das terapias oncológicas: recomendações de um painel de especialistas. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 95, n. 2, p. 221-237, 2020. DOI: 10.1016/j.abd.2020.01.001.

DEREURE, O. Drug-induced skin pigmentation. American Journal of Clinical Dermatology, v. 2, n. 4, p. 253-262, 2001. DOI: 10.2165/00128071-200102040-00006.

GARCIA, R.M.G. & MOLINA, S.C. Drug-induced hyperpigmentation: Review and case series. Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM, v. 32, n. 4, p. 628-638, 2019. DOI: 10.3122/jabfm.2019.04.180212.

HANDLEY, G. & HAND, J. Adverse Effects of Immunosuppression: Infections. Handbook of Experimental Pharmacology, v. 272, p. 287-314, 2022. DOI: 10.1007/164_2021_550.

HE, J. & LI, Z. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford, England), v. 62, sup. 1, p. i22-i29, 2023. DOI: 10.1093/rheumatology/keac678.

KHAN, D.A. *et al*. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 150, n. 6, p. 1333-1393, 2022. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.

KREHER, M.A. *et al*. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer with immunosuppressants, part I: Calcineurin inhibitors, thiopurines, IMDH inhibitors, mTOR inhibitors, and corticosteroids. Continuing Medical Education, v. 88, i. 3, p. 521-530, 2022. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.11.044.

LI, Y. *et al*. Successful treatment of minocycline-induced facial hyperpigmentation with a combinations of chemical peels and intense pulsed light. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, v. 16, p. 253-256, 2023. DOI: 10.2147/CCID.S394754.

MARTINS, J.C. *et al*. Aspectos clínicos e abordagem terapêutica das reações analisadas adversárias a medicamentos em hospital quaternário: estudo retrospectivo com 219 casos. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 97, ed. 3, p. 284-290, 2022. DOI: 10.1016/j.abdp.2022.02.008.

MORAES, J.C. A Síndrome Dress: uma atualização. CuidArte Enfermagem, v. 9, n. 1, p. 86-90, 2015.

MORAN, G.W. *et al*. Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics, v. 38, n. 9, p. 1002-1024, 2013. DOI: 10.1111/apt.12491.

ORFALI, R.L. *et al*. Consenso sobre o manejo terapêutico da dermatite atópica – Sociedade Brasileira de Dermatologia: atualização sobre fototerapia e terapia sistêmcia utilizando o método e-Delphi. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 98, n. 6, p. 814-836, 2023. DOI: 10.1016/j.abdp.2023.05.021.

SALVADOR, J.F.S. *et al*. Manejo de la urticaria en urgencias: recomendaciones de un grupo multidisciplinar de expertos. Emergencias, v. 33, p. 299-308, 2021.

VALDOEIROS, S.R. *et al*. Protocolo de prevenção e tratamento de infecções associadas à terapêutica imunossupressora de doenças autoimunes. Acta Medica Portuguesa, v. 34, n. 6, p. 469-483, 2021.

VASCONCELLOS, J.B. *et al*. Psoríase paradoxal após uso de anti-TNF por paciente portadora de artrite reumatóide – Relato de caso. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 91, n. 5, s. 1, p. 137-139, 2016.

VASCONCELLOS, M.R.A. Corticosteroides e imunossupressores tópicos – como e quando usar? Revista Paulista de Reumatologia, v. 17, n. 4, p. 40-45, 2018. DOI: 10.46833/reumatologiasp.2018.17.4.40-45.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 24

SÍNDROMES GENODERMATOSES: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NAS DOENÇAS GENÉTICAS DA PELE

SOPHIA BITENCOURT DAVID[1]
RUBEM SOTER NETO[1]
VICTORIA KAZUE MATSUNAGA INOUE[1]
RAFAELA ZAGHINI JUNQUEIRA FAENZA[1]
GUSTAVO RODRIGUES DE CARVALHO[1]
MANUELA PERRI MARIN[1]
JOÃO PEDRO FABRINI DA SILVA[1]
PRISCILA DANIANE PAVEZZI[2]

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina
2. Docente – Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Londrina

Palavras-chave: *Genodermatoses; Genética; Doenças cutâneas*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.24

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O termo genodermatoses se refere a um conjunto heterogêneo de doenças hereditárias e monogênicas que acometem a pele. Muitas das vezes, elas não se limitam ao acometimento cutâneo, afetando diversos outros sistemas e caracterizando quadros clínicos muito variados, com diferentes graus de morbidade e mortalidade. Já foram identificadas mutações em mais de 500 genes, contribuindo com a heterogeneidade dessas patologias. As alterações genéticas envolvidas nas genodermatoses envolvem mutações em genes responsáveis pela codificação de componentes estruturais da epiderme, como queratina e filagrina, mutações em porções que codificam estruturas que fazem parte dos complexos de adesão supramolecular, como os desmossomos, e mutações em genes que participam do reparo do DNA (CANTILE *et al*., 2021; LEHMANN; SEEBODE; EMMERT, 2017).

As principais alterações dermatológicas encontradas nas genodermatoses são defeitos de queratinização, pigmentação, vascularização e formação de bolhas. Em relação às manifestações extracutâneas, podem estar presentes acometimentos neurológicos, músculo-esqueléticos, oculares e de desenvolvimento (AŞKIN *et al*., 2020). Divide-se as genodermatoses em alguns grupos de acordo com características semelhantes entre elas: síndromes familiares com tumores cutâneos múltiplos, alterações hereditárias da queratinização, doenças bolhosas hereditárias, doenças poiquilodérmicas, displasias ectodérmicas e doenças pigmentares hereditárias (RIVITTI, 2018).

O diagnóstico das genodermatoses pode ser extremamente difícil por serem raras e diversificadas, além da falta de conhecimento sobre muitas dessas patologias. Outro fator a ser considerado é que nem sempre essas doenças se manifestam logo após o nascimento e, quando se manifestam, os sintomas podem evoluir por muitos anos. Apesar de difícil, o diagnóstico precoce e preciso é essencial para que se inicie o acompanhamento com uma equipe multidisciplinar e o tratamento adequado, além da detecção de manifestações extracutâneas, para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao indivíduo e minimizar complicações. O processo para realizar o diagnóstico preciso inclui a coleta da história clínica e familiar do indivíduo, um bom exame físico, exames laboratoriais e testes moleculares, além de testes específicos para diferenciação de outras genodermatoses (AŞKIN *et al*., 2020; GIORNO; SANTOS, 2023).

Os novos conhecimentos em torno da genética médica têm sido muito importantes no auxílio tanto do diagnóstico como do tratamento, através de testes moleculares, identificação de alterações genéticas seus fenótipos correspondentes, e desenvolvimento de terapias genéticas causais, incluindo substituição de genes ou proteínas, edição de genoma e terapias envolvendo RNA. Entretanto, ainda temos alguns desafios quanto ao uso dessas terapias devido à grande área de superfície da pele, ao fato de a epiderme não ser vascularizada, ao acometimento multissistêmico das doenças e também por questões éticas em torno da terapia genética (LEHMANN; SEEBODE; EMMERT, 2017).

METODO

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed e Springer para identificar estudos relevantes relacionados às síndromes genodermatoses. Para realizar a revisão narrativa, os termos de busca utilizados foram "genodermatoses" *OR "genetic skin diseases" AND "diagnosis in dermatology*". Foram incluídos estudos em inglês, português-brasil e francês, publicados entre novembro de 2010 e novembro de 2023. Artigos em outros idiomas e aqueles que

não eram compatíveis com o objetivo central do estudo foram excluídos. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed e Springer para identificar estudos relevantes relacionados às síndromes genodermatoses. Para realizar a revisão narrativa, os termos de busca utilizados foram "genodermatoses" *OR "genetic skin diseases" AND "diagnosis in dermatology"*. Foram incluídos estudos em inglês, português-brasil e francês, publicados entre novembro de 2010 e novembro de 2023. Artigos em outros idiomas e aqueles que não eram compatíveis com o objetivo central do estudo foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As genodermatoses são um vasto grupo de doenças hereditárias com manifestações cutâneas, são doenças dermatológicas genéticas raras e graves, que podem afetar tanto a pele como outros órgãos (GIORNO; SANTOS JR, 2023; REYES; EISEN, 2010). Atualmente, existem aproximadamente 9.000 doenças mendelianas distintas, das quais mais de 1.000 envolvem patologia cutânea. Além disso, as doenças hereditárias da pele são frequentemente multifacetadas em suas manifestações clínicas, com muitas abrigando manifestações sistêmicas e fenótipos sindrômicos potencialmente sobrepostos (CHIU *et al*., 2021). Esses achados cutâneos devem ser reconhecidos tanto para início de uma terapia apropriada, quanto para detecção de possíveis malignidades, tanto cutâneas quanto não cutâneas (REYES; EISEN, 2010). Nesses tipos de patologias, ocorre o comprometimento de inúmeras funções da pele, assim como a degradação proteolítica da membrana extracelular (MEC). Isso ocorre devido a ferimentos de pequeno ou grande porte na pele, dessa forma, quando não cicatrizados, ou em casos de injúria de repetição, podem levar a uma fibrose progressiva dos tecidos, acarretando em uma fragilidade da derme e consequente inflamação excessiva, levando a uma desordem no processo regenerativo e na arquitetura habitual da MEC, além de predispor o indivíduo a infecções oportunistas (GIORNO; SANTOS JR, 2023).

A avaliação dermatológica diagnóstica se inicia com base na história clínica e queixa principal trazida pelo paciente e seu respectivo início, além disso, soma-se como fatos importantes para o diagnóstico de síndromes genodermatoses, os fatores que agravam e aliviam os sintomas da doença e obtenção ou não de resposta a tratamento. Após a avaliação de tais fatos, faz se necessário uma investigação cautelosa acerca da barreira cutânea do paciente, isto é, a pele propriamente dita. Ao realizar tal avaliação, tem-se como essencial, a identificação da lesão primária e sua classificação morfológica, ou seja, se houve alterações de cor, elevações edematosas, formações sólidas e coleções líquidas, além de alterações em espessura e perda e reparações teciduais. Já as alterações secundárias a essas lesões primárias podem ocorrer com uma evolução natural da doença ou por conta de algum trauma causado ao local, como a coceira, por exemplo. Tais análises permitem com que a classificação da doença e seu embasamento para diagnósticos fiquem mais brandos (GIORNO; SANTOS JR, 2023; MORICE-PICARD, 2019).

Após a observação das lesões, é de suma importância obter os históricos completos do paciente, como histórico familiar, social e médico. O histórico do paciente deve ser acompanhado por exames médicos gerais focados, enquanto no contexto dos históricos detalhados do paciente, o exame médico geral pode fornecer dicas diagnósticas a respeito dos diagnósticos diferenciais, restringindo-o (GIORNO; SANTOS JR, 2023).

Como fase final, temos a compreensão de diferentes formas de testes dermatológicos, como os testes dermatológicos feitos em consultórios, biópsias de pele, estudos sorológicos, testes laboratoriais e moleculares, com mapeamentos de locus genéticos específicos ligados a defeitos genéticos específicos, novos estudos genéticos permitiram a identificação de novas doenças como a síndrome SAM (dermatite grave, alergias múltiplas e perda metabólica), síndrome de CANDLE (dermatose neutrofílica atípica crônica com lipodistrofia e aumento da temperatura) e síndrome de Wiesner. Essa etapa auxilia diretamente na confirmação de um diagnóstico, assim como na restrição suficiente para eliminar diagnósticos diferenciais, para que assim a seleção do tratamento mais apropriado para cada caso e indivíduo seja possível (GIORNO; SANTOS JR, 2023; TANTCHEVA-POÓR; OJI; HAS, 2016).

Reconhecer "sinais de alerta" para genodermatoses é fundamental. Algumas alterações cutâneas fornecem informações importantes para o reconhecimento de uma doença cutânea congênita ou de uma síndrome. Por exemplo, a eritrodermia persistente ao nascimento está frequentemente associada a doenças hereditárias como ictioses, imunodeficiências e doenças metabólicas. A imunodeficiência primária deve ser considerada no diagnóstico diferencial de uma criança com eczema refratário, infecções recorrentes e retardo de crescimento. Alterações cutâneas incompatíveis com a idade do paciente, como pele flácida em um recém-nascido ou malignidade cutânea em uma criança, são fortes indicadores de doença genética da pele. É importante ter em conta que o quadro clínico de muitas genodermatoses muda com a idade do paciente (por exemplo, neurofibromatose, incontinência pigmentar) e algumas doenças genéticas só se manifestam na adolescência ou na idade adulta (como a doença de Hailey-Hailey, doença de Darier, tumor -síndromes associadas). Por outras palavras, os médicos devem estar cientes de que podem ocorrer alterações substanciais, dependentes da idade, durante a história natural de qualquer doença; e devem questionar o paciente e a família sobre os sintomas desde a primeira infância. Além disso, um heredograma de três gerações é atualmente considerado o padrão ouro para a prática clínica. Se possível, os médicos devem examinar parentes de primeiro e segundo graus ou obter imagens clínicas e documentos médicos para identificar características fenotípicas sutis (CHERAGHLOU; LIM; CHOATE, 2020; HILL; THEOS, 2019; TANTCHEVA-POÓR; OJI; HAS, 2016).

De maneira geral, devido a heterogeneidade das genodermatoses, é difícil diagnosticar o tipo específico, cada um desses distúrbios pode ser causado por uma mutação em um gene diferente ou em múltiplos genes. Os testes laboratoriais para genodermatoses incluem histopatologia, microscopia eletrônica e imunofluorescência. A histopatologia pode ser mais útil em casos como doença de Darier ou incontinência pigmentar, através da análise histopatológica, é viável observar características celulares típicas ou determinados tipos de genodermatoses, como por exemplo, queratinócitos apoptóticos exibindo núcleos escurecidos e fragmentados na doença de Darier. Junto à avaliação clínica, os testes moleculares podem prover dados cruciais para o diagnóstico dessas condições genéticas da pele. Com o avanço das tecnologias de DNA, foi possível identificar os genes associados às genodermatoses por meio de métodos como análise de ligação genética e clonagem posicional. Técnicas como sequenciamento de DNA e perfil de RNA facilitam a identificação do gene responsável pela doença de pele do paciente, bem como o tipo específico de genodermatose. O sequenciamento de próxima geração

(NGS) possibilita o sequenciamento em massa de DNA, incluindo o sequenciamento completo do exoma (WES), revelando mutações em diversos genes. As taxas de diagnóstico de WES para genodermatoses são atualmente estimadas entre 30-60%, tornando-se uma ferramenta popular para diagnósticos precisos. Certos subgrupos de genodermatoses apresentam taxas de diagnóstico ainda mais altas, como distúrbios de adesão epitelial e de queratinização, alcançando até 80-100% com o sequenciamento de DNA. Em alguns casos, embora o DNA possa estar sem mutações, os níveis de expressão genética podem ser anormais, destacando a importância da triagem dos níveis de RNA no diagnóstico. O sequenciamento de RNA permite identificar, quantificar e comparar os níveis de expressão de RNA, revelando alterações como expressão gênica anormal, mudanças nos padrões de *splicing* e desequilíbrios na expressão alélica. Além de avaliar os níveis de expressão gênica, o RNA-seq pode detectar expressão gênica de agentes estranhos, como vírus, que podem causar dermatoses virais. Em suma, o diagnóstico das genodermatoses é confirmado por meio de biópsia de pele, utilizando técnicas como histopatologia e imunofluorescência (MEDORI *et al*., 2023).

CONCLUSÃO

Levando em consideração a complexidade e diversidade das genodermatoses, é crucial adotar uma abordagem multidisciplinar, que inclui a história clínica e familiar detalhada, com a coleta de informações como fatores de melhora e piora, exame físico minucioso, com avaliação e classificação de lesões cutâneas, e exames laboratoriais e testes específicos, como rastreamento de defeitos genéticos para diagnósticos diferenciais.

Além disso, é necessário salientar a importância do diagnóstico precoce e início de terapias de modo a minimizar complicações que podem advir das genodermatoses, sejam elas cutâneas ou não. Algumas maneiras de se realizar este diagnóstico atualmente são: histopatologia, microscopia eletrônica e imunofluorescência, todos realizados a partir da coleta de material por biópsia.

Por fim, é digno de nota os diversos avanços no estudo genético, que permitem avaliar os achados de maneira mais específica para cada patologia a partir da análise de alterações no DNA e RNA, fornecendo assim ferramentas cada vez mais precisas para o diagnóstico das diversas doenças que compõem o grupo das genodermatoses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AŞKIN, Ö.; KAHRAMAN, A.; POLAT, M.; ÖZTÜRK, M. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. Clinics in Dermatology, v. 38, n. 4, p. 399–407, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.02.014.

CANTILE, T.; MARSELLA, C.; STRIANESE, L.; LUCIARI, G. L.; CARSETTI, A.; PICOZZA, M. Oral mucosa and nails in genodermatoses: A diagnostic challenge. Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 22, p. 5404, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10225404.

CHERAGHLOU, S.; LIM, Y.; CHOATE, K. A. Mosaicism in genodermatoses. Clinics in Dermatology, v. 38, n. 4, p. 408–420, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.03.005.

CHIU, F. P. C.; ZHANG, Z.; FAN, X.; ZHOU, Y. A decade of next-generation sequencing in genodermatoses: the impact on gene discovery and clinical diagnostics. British Journal of Dermatology, [S.l.]: Blackwell Publishing Ltd., v. 184, n. 4, p. 621-633, 2021. DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.19717.

GIORNO, L. P.; SANTOS JR, A. R. Doenças raras do tipo genodermatose: um foco para a engenharia de tecidos. Research, Society and Development, v. 12, n. 5, p. e29912541829, 2023. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41829.

HILL, C. R.; THEOS, A. What's New in Genetic Skin Diseases. Dermatologic Clinics, [S.l.]: W.B. Saunders., v. 37, n. 2, p. 145–159, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.det.2018.12.001.

LEHMANN, J.; SEEBODE, C.; EMMERT, S. Research on genodermatoses using novel genome-editing tools. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 15, n. 8, p. 783–789, 2017. DOI: https://doi.org/10.1111/ddg.13309.

MEDORI, M. C.; PIANA, S.; GIBELLI, B.; PARADISO, C.; SCATOLIN, L.; MARZIALE, S.; POLETTI, C.; BARBERINI, F. X-linked genodermatoses from diagnosis to tailored therapy. La Clinica Terapeutica, [S.l.: s.n.], 1 nov. 2023. DOI: https://doi.org/10.7417/CT.2023.2511.

MORICE-PICARD, F. Génétique en dermatologie. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, v. 146, n. 4, p. 260–268, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.02.009.

REYES, M. A.; EISEN, D. B. Inherited syndromes. [S.l.: s.n.], 2010.

RIVITTI, E. A. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018.

TANTCHEVA-POÓR, I.; OJI, V.; HAS, C. Ein mehrstufiger Algorithmus zur Diagnose seltener Genodermatosen. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, v. 14, n. 10, p. 969–987, 2016. DOI: https://doi.org/10.1111/ddg.13086.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 25

TRATAMENTO DA ACNE GRAVE COM ISOTRETINOÍNA

LIVIA MARIA MÜLLER MURAD[1]
MURILO PALUDETTO MINICUCCI CRUZ[1]
GABRIELA MORAIS DO NASCIMENTO[1]
GUSTAVO SANTA ROSA FONSECA[1]
TAMIE REGINA SAMOMIYA SATO[1]

1. Discente - Faculdade de Medicina de Santo Amaro

Palavras-chave: *Acne grave; Isotretinoína; Severe acne treatment*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.25

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), mostram que a acne é o diagnóstico mais comum em consultas dermatológicas (8,0%). A isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico), comercializada popularmente como Roacutan, revolucionou o manejo da acne, sendo um medicamento utilizado frequentemente para o tratamento, sobretudo em quadros mais graves e que não obtiveram resultado após outros tipos de terapia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2018). No entanto, por apresentar efeitos adversos significativos, deve ser prescrita de acordo com as recomendações vigentes e reservada para casos que evoluem para formas inflamatórias (BRASIL, 2015). Essas formas deixam cicatrizes no paciente e desencadeiam repercussões psicossociais sérias, impactando negativamente na sua qualidade de vida. Apesar disso, a isotretinoína oral é a única terapia capaz de curar o paciente ou o induzir a uma remissão prolongada da acne grave, o que previne as implicações psicológicas que a doença traz (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2018).

A acne vulgar é uma das queixas dermatológicas mais comuns (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2018). Recentemente, a isotretinoína tem sido usada como indicação off-label para o tratamento de acne de grau leve a moderado que não responde ao tratamento convencional. Sua dose convencional recomendada é de 0,5-1,0 mg/kg por dia até a dose cumulativa de 120-150 mg/kg (MUQARRAB, F. & ALMOHSSEN, 2022).

METODO

A metodologia utilizada foi uma revisão integrativa realizada, com pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados PubMed e Medline, utilizando os seguintes descritores: “isotretinoína”, “tratamento da acne grave”. Além disso, foram coletadas referências a partir de estudos e livros de autores renomados na área de dermatologia. Após a seleção de artigos e fontes bibliográficas, estes foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados relevantes. Os dados coletados foram organizados e apresentados a seguir, além de uma descrição detalhada, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A acne vulgar é doença do folículo pilossebáceo, que possui, como fatores etiopatogênicos fundamentais, a hiperprodução sebácea, a hiperqueratinização folicular, o aumento da colonização por *Propionibacterium* acnes e a inflamação dérmica periglandular (COSTA *et al*., 2008). Do ponto de vista clínico, a intensidade varia desde as formas mais leves, em que existem poucos comedões (cistos pilossebáceos dilatados que contêm sebo, epitélio queratinizado, bactérias e leveduras saprófitas), às formas graves e desfigurantes que formam nódulos e fístulas com intensa reação inflamatória (GUIMARÃES *et al*., 2002).

Nesse cenário, a Isotretinoína é muito eficaz na cura da acne, pois é o único fármaco que isoladamente atua nos seus quatro fatores etiopatogênicos (BAGATIN *et al*., 2020). Seu perfil farmacocinético é análogo ao da vitamina A e após a administração oral atinge o pico de concentração plasmática em cerca de 2 a 4 horas. Aproximadamente 20% da isotretinoína são absorvidos quando administrada com estômago vazio, aumentando para 40% quando em presença de alimento (GUIMARÃES *et al*., 2002).

Com isso, a ação primária da Isotretinoína é diminuir a produção de sebo associado à redução do tamanho das glândulas sebáceas de-

monstrada histológicamente (ISOTRETINOÍNA, 2022). O sebo compõe-se, grosso modo, 57,5% de triglicérides e ácidos graxos livres, 26% de ésteres de cera, 12% de escaleno, 3% de ésteres de colesterol e 1,5% de colesterol (COSTA *et al*., 2008). É o principal substrato para o crescimento de *Propionibacterium* acnes, de modo que, com a redução da sua produção, ocorre inibição da colonização bacteriana do ducto. Além disso, a diminuição da produção sebácea também desfavorece a hiperqueratinização da unidade pilossebácea e atua como efeito anti-inflamatório dérmico (ISOTRETINOÍNA, 2022). Acredita-se que os ácidos graxos livres, acumulandose no infundíbulo glandular por período longo, tem a capacidade de irritar o epitélio desse, acarretando, assim, em hiperqueratinização (estágio inicial da comedogênese) e, por fim, na inflamação (COSTA *et al*., 2008).

Após 40 anos, acredita-se que não estão elucidados todos os mecanismos de ação na pele e outros órgãos. Porém, o conhecimento existente explica a eficácia na acne vulgar e os eventos adversos e justifica as indicações não aprovadas (BAGATIN *et al*., 2020).

Indicações e Contraindicações

O diagnóstico de acne pode ser dividido entre acne não inflamatória e acne inflamatória. A acne não inflamatória refere-se a acne comedônica (grau I), com presença de comedões abertos. Já a acne inflamatória, inclui a papulopustulosa (grau II), com pápulas inflamatórias ou pústulas associadas aos comedões abertos, a nódulo-cística (grau III), com lesões císticas e nodulares associadas a qualquer das lesões citadas anteriormente e, por fim, a conglobata (grau IV), com presença de lesões associadas a nódulos que formam abscesso e fístulas que drenam material purulento (BRASIL, 2015). Segundo o Ministério da Saúde, o tratamento com isotretinoína é indicado restritamente para casos de acne inflamatória mais graves e não responsivos a outras medidas terapêuticas convencionais, incluindo uso de antibiótico sistêmico por um período de pelo menos 2 meses (BRASIL, 2015). São considerados quadros mais graves a acne nódulo-cística (grau III), acne conglobata (grau IV), acne com recidivas frequentes que requerem uso repetido e prolongado de antibiótico sistêmico e acne com risco de cicatrizes permanentes (BRASIL, 2015).

O uso da isotretinoína é contraindicado em pacientes com distúrbios psiquiátricos, distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo, distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo, distúrbios visuais, bem como em pacientes que requerem precauções especiais, como idosos e pacientes pediátricos. Além disso, mulheres em idade fértil devem cumprir rigorosamente as medidas contraceptivas devido ao risco teratogênico associado ao medicamento, enquanto homens devem ser orientados a evitar a exposição de mulheres grávidas ao medicamento. Os pacientes também devem ser alertados sobre a possibilidade de diminuição da visão noturna, o que pode afetar sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas (ISOTRETINOÍNA, 2022).

O uso da isotretinoína é contraindicado para mulheres grávidas, que estejam no período de lactação ou que possam ficar grávidas durante o tratamento (BRASIL, 2015). Além disso, também é contraindicada para pacientes com insuficiência hepática, com hipervitaminose A preexistente, uso de tetraciclina concomitante, com valores lipídicos sanguíneos elevados e alérgicos à isotretinoína, à soja, aos parabenos ou às substâncias presentes na fórmula (ISOTRETINOÍNA, 2022).

A gravidez é uma contraindicação absoluta para o tratamento com isotretinoína, devido ao

elevado risco de malformações fetais graves e aborto espontâneo (ANVISA, 2020). Estudos indicam que a isotretinoína prejudica o desenvolvimento do cérebro, face, palato, coração, medula espinhal, ouvido e timo do feto. Acredita-se que isso ocorra por um mecanismo teratogênico comum, incluindo um efeito inibitório na atividade normal e a interação das células da crista neural. Inicialmente, a taxa de malformações maiores (MM) foi estimada em aproximadamente 30%, e fetos expostos à isotretinoína apresentaram 30% de atraso mental, mesmo sem malformações graves, e até 60% de desempenho inferior em testes neuropsicológicos (CHOI EJ *et al*., 2021).

Há pouca informação sobre a cinética da isotretinoína em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que é contraindicado seu uso nestes casos (ISOTRETINOÍNA, 2022). O uso em conjunto à vitamina A é contraindicado, uma vez que os sintomas de hipervitaminose podem ser intensificados, exacerbando sintomas como secura nos lábios, rachaduras na pele, dor de cabeça e perturbações visuais (ROACUTAN, 2022). Porém, todos os efeitos adversos observados foram reversíveis após a descontinuação do medicamento (ISOTRETINOÍNA, 2022).

O uso de tetraciclina concomitante também não é recomendado, devido ao risco de hipertensão intracraniana benigna (“pseudotumor cerebral”) com sintomas como cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e papiledema (BAGATIN *et al*., 2020).

A alteração no perfil lipídico é um efeito colateral comum ao uso da isotretinoína e, portanto, os pacientes com valores lipídicos sanguíneos elevados devem realizar os exames de rotina mais frequentemente (BRASIL, 2015). Estudo de coorte populacional mostrou que a elevação de triglicerídeos ocorreu em 45% dos pacientes durante o tratamento, enquanto que o aumento de colesterol total foi encontrado em 30% deles (BRASIL, 2015). É necessário orientar sobre dieta, com redução de consumo de açúcares e bebida alcoólica para redução de triglicerídeos e redução em alimentos ricos em gordura saturada para controle do colesterol (BRASIL, 2015).

Além disso, também é contraindicada para pacientes alérgicos à isotretinoína, à soja, aos parabenos ou às substâncias presentes na fórmula. Reações anafiláticas após exposição prévia a retinoides e alérgicas cutâneas são raramente relatadas e requerem interrupção do tratamento e monitoração cuidadosa (ISOTRETINOÍNA, 2022).

Monitorização

Devido a alta complexidade do uso da isotretinoína, o monitoramento deve ser feito com cautela, avaliando a melhor forma de monitorar os pacientes que podem sofrer com os efeitos adversos deste medicamento. Pensando a respeito, a Portaria SAS/MS n°1159, de 18 de novembro de 2015, relata quais são as solicitações que devem ser feitas previamente antes do uso da isotretinoína, sendo um Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica, na qual terá 90 dias de validade para se solicitar o medicamento, a partir da data de preenchimento. Outra solicitação é a prescrição do medicamento, original, em duas vias pelo médico responsável ao atendimento de seu paciente com validade de 30 dias para apenas uma dispensação e até 30 dias de tratamento, incluindo a Notificação de Receita Especial para Retinoides; anexos da Portaria CVS nº 23/2003, sendo o Anexo I para pacientes do sexo feminino em idade fértil e o Anexo II para todos os pacientes; cópia dos documentos pessoais do paciente, como documento de identidade, CPF, comprovante de residência com CEP e Cartão

Nacional de Saúde (CNS); e cópia dos exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de colesterol total, HDL, triglicerídeos, LDL ou cálculo do LDL pela equação de Friedewald, TGO (Transaminase Glutâmico Oxalacética) e TGP (Transaminase Glutâmico Pirúvica). O mais importante também é preencher o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (BRASIL, 2015).

O uso da isotretinoína em pacientes do sexo feminino, em faixa etária fértil, o seu monitoramento deve seguir alguns critérios (BRASIL, 1998). Recomenda-se realizar um teste de gravidez de alta sensibilidade nos três primeiros dias do ciclo menstrual, com as seguintes orientações: antes de iniciar o tratamento, deve-se realizar o teste de gravidez antes de iniciar o método contraceptivo, documentando os resultados. Em pacientes com ciclos menstruais irregulares, o teste deve ser realizado três semanas após a última relação sexual desprotegida, e o médico deve orientar a paciente sobre as medidas contraceptivas. O teste de gravidez também deve ser realizado durante a consulta de início do tratamento ou três dias antes, para excluir a possibilidade de gestação quando se inicia a medicação, sendo necessário que as pacientes tenham iniciado os métodos contraceptivos no mês anterior. Durante os retornos mensais, que devem ocorrer a cada 28 dias, o teste de gravidez deve ser realizado no dia da consulta ou três dias antes da visita ao médico. No final do tratamento, após cinco semanas do término, o teste de gravidez deve ser realizado para excluir a possibilidade de gestação (ISOTRETINOÍNA, 2022).

Se uma gravidez ocorrer durante o tratamento com isotretinoína ou no mês seguinte à sua interrupção, há um risco significativo de malformações graves no feto. Nessas circunstâncias, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e a paciente deve ser encaminhada a um médico especializado ou com experiência em teratologia para avaliação e aconselhamento (ISOTRETINOÍNA, 2022). O Ministério da Saúde estabelece que a receita seja acompanhada da Notificação de Receita Especial para retinoides sistêmicos e do Termo de Consentimento Informado, enfatizando a necessidade de contracepção e prevenção da gravidez. As informações sobre prevenção de gravidez devem ser fornecidas a todos os pacientes, tanto oralmente quanto por escrito. O médico prescritor deve assegurar que o potencial de gravidez foi avaliado em todas as pacientes do sexo feminino (BRASIL, 1998).

O controle laboratorial de transferases/transaminases hepáticas, do colesterol total e frações e dos triglicerídeos devem ser realizados antes do início do tratamento, após 30 dias e a cada 3 meses de tratamento em todos os pacientes (BRASIL, 2015). É frequente observar aumentos temporários e reversíveis das transaminases que permanecem dentro dos limites normais e retornam aos níveis iniciais durante o tratamento. Contudo, se os níveis de transaminases aumentarem de forma significativa, recomenda-se ajustar a dose ou interromper o tratamento (ISOTRETINOÍNA, 2022).

Pacientes com distúrbios psiquiátricos devem ser cuidadosamente monitorados ao serem tratados com isotretinoína, devido a relatos de depressão, sintomas psicóticos, tentativas raras de suicídio e suicídio. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal direta para esses eventos, é essencial prestar atenção especial àqueles com histórico de depressão (MADEIRA, 2012). Todos os pacientes devem ser supervisionados para detectar sinais de depressão e encaminhados para tratamento apropriado, se necessário. A interrupção da isotretinoína pode não aliviar os sintomas, podendo ser

necessária uma avaliação psicológica ou psiquiátrica (ISOTRETINOÍNA, 2022).

Tanto a solicitação quanto a renovação de continuidade da isotretinoína seguem regras semelhantes, exigindo o Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos original e a prescrição do medicamento em duas vias, ambos preenchidos pelo médico responsável, com validade de 90 e 30 dias, respectivamente. Na renovação, esses documentos devem ser atualizados semestralmente, e as receitas para pessoas em idade fértil com possibilidade de engravidar têm validade de sete dias, devendo ser revalidadas mensalmente. A Notificação de Receita Especial para Retinóides é necessária mensalmente em ambos os casos. Os anexos da Portaria CVS nº 23/2003 são requeridos para pacientes do sexo feminino em idade fértil (Anexo I) e para todos os pacientes (Anexo II). Exames laboratoriais continuam sendo os mesmo, ou seja, incluem dosagens séricas de colesterol total, HDL, triglicerídeos, LDL, TGO e TGP, sendo que, na continuidade, o ß-HCG é exigido mensalmente para pessoas em idade fértil, e os demais exames são necessários ao final do primeiro mês e a cada três meses após a primeira renovação. Cópias dos documentos pessoais, comprovante de residência e Cartão Nacional de Saúde são necessários em ambas as etapas, e a dispensação do medicamento pode ser feita por um representante autorizado pelo paciente (BRASIL, 2015).

Esquema de Tratamento

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) (2020), a isotretinoína é o único medicamento que atua em todos os fatores etiopatogênicos da acne vulgar, proporcionando remissão prolongada ou cura em até 80% dos pacientes após um ciclo de tratamento. Sua eficácia clínica é superior a outros tratamentos, melhorando a qualidade de vida e reduzindo danos psicossociais, embora possa causar efeitos adversos em até 90% dos pacientes (BRASIL, 2015). A dose recomendada é de 0,5 a 1 mg/kg/dia, podendo chegar a 2 mg/kg/dia em casos graves, tomada após as refeições (BRASIL, 2015). Apesar disso, deve-se analisar a resposta clínica de cada paciente e os efeitos colaterais que ele apresenta (BRASIL, 2015). A dosagem máxima aprovada varia de 120 a 150 mg/kg, sendo utilizada apenas no tratamento da acne grave (BAGATIN *et al*., 2020).

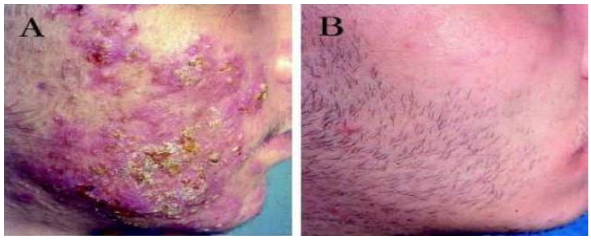
Estudos recentes mostraram que há uma maior tendência à prescrição de doses diárias mais baixas, de 01-0,5 mg/kg, para tratar acne moderada, e de duração mais prolongada, de cerca de 18 meses (BRASIL, 2015). Esses tratamentos apresentaram menores eventos adversos, melhor tolerabilidade e os índices de recidiva são os mesmos das doses convencionais, que são mais elevadas (BAGATIN *et al*., 2020).

O tempo total de tratamento varia de acordo com a dose de cada paciente, mas, na maior parte dos casos, dura de 4 a 6 meses, podendo estender-se até 9 meses (BRASIL, 2015). Um segundo ciclo pode ser iniciado após 2 meses, se a lesão persistir ou recidivar (BRASIL, 2015). Além disso, estudos recentes mostraram que a duração do tratamento deve considerar tanto a dosagem quanto as condições individuais do paciente, a resposta clínica e observação do quadro após resolução das lesões, em um período de 2 a 4 meses (BAGATIN *et al*., 2020). A duração da remissão depende da dose utilizada e da duração do tratamento (BARBIERI, 2023).

Os triglicerídeos e as transaminases hepáticas devem ser monitorados de forma adequada durante o tratamento, pois, caso estejam acima de 800 mg/mL e 2,5 vezes acima do valor normal, respectivamente, o tratamento deve ser interrompido e os exames realizados novamente

em 15 dias (BRASIL, 2015). Se os valores das transaminases estiverem dentro dos valores normais, pode-se retomar o tratamento, mas em doses mais baixas (BRASIL, 2015). Se ainda estiverem alteradas, deverá investigar hepatopatias no paciente (BRASIL, 2015). Enquanto que se o aumento menor que 2,5 nas transaminases hepáticas, não é necessário cessar o tratamento, apenas reduzir a dosagem e repetir os exames em 15 dias (BRASIL, 2015). Entretanto, se os triglicerídeos estiverem elevados acima de 800 mg/mL, o tratamento deve ser interrompido de forma definitiva, já que apresenta alto risco de pancreatite (BRASIL, 2015).

Figura 25.1 Paciente antes e depois do tratamento com Isotretinoína



Fonte: Revista Anais Brasileiro de Dermatologia, 2008.
Legenda: Acne nodulocística grave na região facial. A - antes do tratamento com isotretinoína oral. B - após o tratamento

Efeitos Adversos e Colaterais

Os efeitos adversos incluem anemia, trombocitose/trombocitopenia, conjuntivite, ressecamento ocular, da pele, dos lábios e da mucosa nasal, fragilidade cutânea, prurido, mialgia, artralgia, elevações de transaminases hepáticas, diminuição de HDL, depressão, alopecia reversível, hipersensibilidade sistêmica.

Os eventos adversos mais comuns são os mucocutâneos, que são dose-dependentes, entre eles têm a queilite que chega a afetar 90 a 100% das pessoas que fazem o uso do medicamento, a xerose cutânea, a da mucosa nasal e a dos olhos (BAGATIN *et al*., 2020). Esses sintomas conseguem ser controlados e podem regredir com a redução da dose ou com a suspensão do tratamento. Vale ressaltar que alguns produtos como emolientes oculares, nasais e lubrificantes labiais auxiliam no controle desses sintomas (BAGATIN *et al*., 2020). Eventos adversos raros também podem acontecer como: alopecia, fotossensibilidade, irritabilidade, insônia, cefaleia, anorexia, mialgias, artralgias e granuloma piogênico (VALLERAND *et al*., 2018).

E o mais grave entre os efeitos adversos é a teratogenicidade de caráter dose-independente, em que 65 a 85% pode ter uma gravidez com um desenvolvimento normal, mas que pode haver riscos na evolução gestacional como aborto espontâneo e embriopatias em cerca de 10 a 28% (BAGATIN *et al*., 2020). E pode haver defeitos congênitos como alterações no sistema nervoso central, timo, cardiovascular e anomalias craniofaciais (SLADDEN & HARMAN, 2007).

A isotretinoína não está relacionada com problemas intestinais (BARBIERI, 2023). De acordo com alguns estudos, os distúrbios psiquiátricos e a doença inflamatória intestinal não tiveram associação ao uso da isotretinoína (BAGATIN *et al*., 2020).

Alterações laboratoriais correspondem a 2% dos efeitos adversos constatados (VALLERAND *et al*., 2018). Os marcadores séricos que foram frequentemente alterados de acordo com os artigos científicos são os triglicérides (44%), colesterol total, LDL-colesterol (33%) e as enzimas hepáticas (11%): aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (ALT/TGP) (BARBIERI *et al*., 2020). Não há evidências de que elevações dessas enzimas aumentem o risco cardiovascular (ZAENGLEIN *et al*., 2016).

Estudos publicados concluíram que o uso da isotretinoína não possui relação com alterações como na interferência na força, fadiga ou resistência (YILDIZGOREN *et al*., 2015).

Cinco guias de manejo da acne publicaram que não há evidências à cicatriz hipertrófica e queloide em pacientes que utilizaram a isotretinoína (GUADANHIM *et al*., 2016).

CONCLUSÃO

A Síndrome de *Sweet*, ou dermatose febril aguda neutrofílica, é um transtorno com desafios diagnósticos consideráveis, relacionados à sua aparência semelhante a diversas outras condições dermatológicas e sistêmicas.

Testes laboratoriais e biópsia focalizados na infiltração neutrofílica são necessários para uma seleção e um tratamento adequados e para evitar procedimentos inapropriados.

O conhecimento da fisiopatologia que envolve imunidade desregulada e fatores precipitantes é crítico para formular abordagens terapêuticas eficazes. O tratamento inicial com corticosteroides sistêmicos provou melhora clínica em uma ampla gama de cenários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Roacutan (isotretinoina) - Risco de teratogenicidade associada ao uso do medicamento, Roche, 29 de outubro de 2015. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cartas-aos-profissionais-de-saude/2015/roacutan-r-isotretinoina-2013-risco-de-teratogenicidade-associada-ao-uso-do-medicamento-roche-29-de-outubro-de-2015. Acesso em: 04 jun. 2024.

BAGATIN, E. *et al*. Consenso sobre o uso da isotretinoína oral na dermatologia. Sociedade Brasileira de Dermatologia, v. 95, p. 19-39, 2020.

BARBIERI, J. Isotretinoína para tratamento de acne. JAMA Dermatology, v. 159, p. 1403, 2023.

BARBIERI, J. *et al*. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. J. Am. Acad. Dermatol, v. 82, p.72-79, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria n°344 de 12 de maio de 1998. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 4 jun. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº. 1159, de 18 de novembro de 2015. Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2015/protocolo-de-uso-isotretinoina. Acesso em: 04 jun. 2024.

CHOI, E. J. *et al*. The rates of major malformations after gestational exposure to isotretinoin: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & gynecology science, v. 64, n. 4, p. 364-373, 2021.

COSTA, A.; ALCHORNE, M. M. DE A.; GOLDSCHMIDT, M. C. B. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 83, n. 5, p. 451–459, 1 out. 2008.

CAJUEIRO, E. *et al*. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. Revista Científica do ITPAC, v. 7, n. 1, 4 jan. 2014.

GUADANHIM, L. *et al*. Observational retrospective study evaluating the effects of oral isotretinoin in keloids and hypertrophic scars. International Journal of Dermatology, v. 55, p. 1255-1258, 2016.

GUIMARÃES, D. *et al*. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico Unitermos: • Isotretinoína • CLAE • Estabilidade química • Usos terapêuticos • Efeitos adversos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 38, 2002.

MADEIRA, N. *et al*. Isotretinoína, depressão e suicídio. Revista de psiquiatria clínica, v. 39, n. 2, p. 76–77, 2012.

MUQARRAB, F. & ALMOHSSEN, A. Low-dose oral isotretinoin for the treatment of adult patients with mild-to-moderate acne vulgaris: Systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther, v. 35, n. 4, 2022.

ISOTRETINOÍNA. Bula do medicamento. São Paulo: Eurofarma Laboratórios, 2022. Disponível em: https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/healthcare/pt/bula-isotretinoina.pdf. Acesso em: 4 jun. 2024.

ROACUTAN. Bula do medicamento. São Paulo: Roche, 2022. Disponível em: https://pro.consultaremedios.com.br/bula/roacutan. Acesso em: 4 jun. 2024.

SLADDEN, M. & HARMAN, K. Qual é a chance de uma gravidez normal em uma mulher cujo feto foi exposto à isotretinoína?. Archives of Dermatology, v. 143, p. 1187-1188, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. *et al*. Profile of dermatological consultations in Brazil. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 92, p. 916-928, 2018.

VALLERAND, I. A. *et al*. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. British Journal of Dermatol., v. 178, p. 76-85, 2018.

YILDIZGOREN, M. *et al*. Isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris: does it impact muscle strength, fatigue, and endurance?. Cutis, v. 96, p. 33-36, 2015.

ZAENGLEIN, A. *et al*. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. v. 75, p. 945-973, 2016.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 26

EXAME PREVENTIVO DE CÂNCER DE PELE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

ISABELLA VIANA COIMBRA[1]
JULIA VALELONGO CEREZINE[1]
LAYALY AYOUB SILVA[1]
MARIAH CORREA DE LEMOS WHATELY[1]
RICARDO SAMPAIO MENDES[1]
CAROLINA MARIA HELENE[2]

1. Discente – Medicina pela Universidade de Santo Amaro.
2. Médica – Centro Universitário Lusíada

Palavras-chave: *Neoplasias cutâneas; Infância; Diagnóstico Precoce*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.26

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Câncer caracteriza-se por uma patologia determinada pelo crescimento exacerbado da população de um grupo celular, sendo esta de evolução autônoma e invasiva no indivíduo afetado, advindo de células somáticas, de linhagem hematopoiéticas e de células mesenquimais, respectivamente mais prevalentes. Nesse sentido, essa neoplasia possui sua carcinogênese acompanhada de inúmeras etapas (como mutações e eventos epigenéticos), as quais resultarão na formação de um tumor maligno (BOLOGNIA, 2015).

As células que mais sofrem carcinogênese são as de origem epitelial, dentre elas a pele, a mama, o pulmão e a próstata, o que corrobora o fato do câncer de pele, segundo a Fundação Pele Saudável, da Academia Espanhola de Dermatologia e Venereologia (AEDV), se continuar na alta de curva de crescimento que se está, tornar-se-á o segundo tumor com maior incidência mundial.

Ademais, no que tange ao câncer infantil, o câncer de pele tem uma baixa prevalência, fato que não exclui sua importância, sendo o diagnóstico essencial para seu combate. Notou-se um maior crescimento dos números de câncer de pele, em específico o melanoma, em crianças e adolescentes nos últimos tempos. Tal fato se deu devido à exposição solar e à presença de diferentes lesões mal diagnosticadas que evoluíram com mau prognóstico. Diante disso, observa-se melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, dermatofibrossarcoma protuberante e leucemia cútis, como sendo os mais prevalentes na faixa etária em pauta (BONALUMI, 2017).

Os sinais e sintomas variam conforme cada tipo, na qual a detecção precoce da doença é essencial para garantir um tratamento eficaz e um bom prognóstico. Sinais de alerta incluem mudanças nas lesões cutâneas, como manchas

que mudam de cor, crescem rapidamente ou têm bordas irregulares. A regra ABCDE (Assimetria, Bordas irregulares, Cores variadas, Diâmetro superior a 6 mm e Evolução) é essencial para identificar melanomas.

É de extrema importância observar feridas que não cicatrizam após várias semanas, lesões que sangram facilmente ou que apresentam crostas e descamação persistente. Além disso, o carcinoma basocelular pode aparecer como nódulos perolados ou translúcidos, frequentemente com uma borda elevada e um centro ulcerado, enquanto o carcinoma espinocelular pode se manifestar como lesões crostosas, escamosas ou com áreas de ulceração que não cicatrizam facilmente e podem sangrar. Sintomas subjetivos, como coceira, dor ou sensação de ardência em uma área específica da pele, também podem ser indicativos de malignidade e devem ser analisados (SBD).

Ademais a presença de pequenas bolhas ou nódulos firmes, frequentemente em áreas expostas ao sol podem ser indicativos de carcinoma basocelular. Manchas ásperas, vermelhas ou marrons, que aumentam de tamanho e apresentam uma textura escamosa ou crostosa, podem indicar carcinoma espinocelular. O exame regular da pele, tanto por profissionais de saúde quanto por autoexame, é crucial para a detecção precoce de qualquer alteração suspeita.

Por fim, mesmo apenas 1%-2% das lesões tumorais cutâneas sendo malignas na infância, seu diagnóstico precoce é de extrema relevância, uma vez que a possibilidade de um mau prognóstico é maior em paciente e impactaria de forma deletéria vida da criança e do adolescente. Assim, esse trabalho tem como objetivo nortear os exames preventivos e destacar sua relevância no combate ao câncer na infância e na

adolescência, passando desde a dermatoscopia (com o fito de diferenciar tipos de melanomas e demarcar limites para possíveis intervenções cirúrgicas), o autoexame (objetivando o autoconhecimento e solicitação precoce de atendimento médico) e a análise histológica (BONALUMI, 2017).

Como objetivo geral desta revisão buscou-se avaliar a relevância do exame preventivo e rastreio de câncer de pele em crianças e adolescentes, visando reduzir os maus prognósticos. Dentre os objetivos específicos pode-se citar a avaliação da prevalência de cânceres de pele na infância e adolescência, avaliar a contribuição de métodos como dermatoscopia, autoexame e análise histológica na detecção precoce do câncer de pele e revisão de terapias e demais intervenções com seus respectivos resultados.

METODO

A metodologia utilizada foi uma revisão integrativa realizada, com pesquisa bibliográfica conduzida nas bases de dados PubMed e Medline, utilizando os seguintes descritores: “melanoma”, “tratamento de câncer de pele”, “crianças e adolescentes”, e “imunoterapia”. Além disso, foram coletadas referências a partir de estudos e livros de autores renomados na área de oncologia pediátrica e dermatologia. Após a seleção de artigos e fontes bibliográficas, estes foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados relevantes. Os dados coletados foram organizados e apresentados a seguir, além de uma descrição detalhada, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em termos de diagnóstico, em crianças e adolescentes podem apresentar um atraso de meses e até anos, pois o câncer de pele apresenta diagnóstico diferencial com lesões benignas, como por exemplo, se nevo melanocítico é comum ou adquirido, além disso, os nevos podem aumentar sua quantidade até a meia-idade (OLIVEIRA, 2021).

A biópsia é utilizada para distinguir as lesões benignas e malignas. Além disso, a detecção precoce do melanoma maligno é fundamental para a redução da mortalidade, pois permite um tratamento imediato e mais efetivo, visto que a neoplasia tende a crescer com o tempo. O melanoma maligno, em comparação com outros tipos de câncer, apresenta a vantagem de ser localizado na pele, o que possibilita sua detecção precoce por métodos não invasivos. No entanto, o exame anatomopatológico permanece como o padrão-ouro para o diagnóstico (RASTRELLI et al, 2014).

Diante da suspeita clínica de melanoma, é indicada a realização de uma biópsia excisional com margem de 1 a 3 mm, sem comprometer os tratamentos subsequentes e incluindo tecido celular subcutâneo. Em casos de grandes lesões onde a remoção total imediata não é possível, ou quando o local pode resultar em defeitos funcionais e/ou estéticos, como na face ou extremidades, são permitidas biópsias incisionais. De acordo com o Manual de Recomendações para o tratamento de Melanoma Cutâneo, do Grupo Brasileiro de Melanoma, a dermatoscopia é útil para o diagnóstico clínico e pode guiar a escolha do local mais indicado para a amostragem nos casos em que se opta pela biópsia incisional (SCHMERLING, 2009).

A biópsia excisional é considerada o padrão-ouro no diagnóstico do melanoma e envolve a remoção completa da lesão cutânea, abrangendo todas as camadas da pele. Isso permite uma avaliação adequada dos critérios de microestadiamento, especialmente a profundidade de invasão (*Breslow*), que é o fator mais

importante para determinar o prognóstico e o tratamento dessa neoplasia. Já a biópsia incisional, tem como objetivo apenas estabelecer o diagnóstico do melanoma, sem a pretensão de determinar o índice de *Breslow*, que requer a avaliação de toda a lesão. Assim, seguindo o que é previsto no Manual de Recomendações para o tratamento de Melanoma Cutâneo, a profundidade máxima de invasão da amostra não é utilizada para definir a abordagem definitiva (SCHMERLING, 2009).

A dermatoscopia é um método diagnóstico não invasivo utilizado para avaliar e diferenciar lesões pigmentadas da pele. Esse método utiliza aparelhos ópticos com aumento variável de 6 a 400 vezes, sendo que o aumento de 10 vezes é comum em aparelhos portáteis como o dermatoscópio, proporcionando uma melhor visualização da arquitetura global da lesão. A aplicação de um meio líquido permite uma melhor penetração da luz nos estratos superficiais da epiderme. As principais indicações incluem o diagnóstico diferencial de lesões pigmentadas cutâneas e a monitorização de lesões melanocíticas de alto risco. Embora não seja um exame definitivo, a dermatoscopia oferece resultados superiores à observação a olho nu e concorda em 80% dos casos com os resultados histopatológicos. Entre os achados dermatoscópicos, incluem-se rede pigmentar irregular, formação de estrias com distribuição radial, pseudópodes, interrupção periférica abrupta da pigmentação, pontos pretos, áreas cinza-azuladas, despigmentações e áreas pseudo-cicatriciais (PERES, 2020).

Após o diagnóstico, realiza-se o estadiamento clínico conforme demonstrado nas tabelas **(Tabela 27.1 Tabela 27.2**, **Tabela 27.3** e **Tabela 27.4)**. Clark identificou os fatores prognósticos da doença e, em 1969, otimizou o sistema de microestadiamento com base na invasão da pele, dessa forma, o "Nível de Clark", feito durante o histopatológico, é utilizado para verificar a classificação da invasão de um melanoma a partir de sua profundidade. Seguindo-se a ele, *Breslow* destacou a importância de medir a espessura do melanoma primário, assim, foi criado o "Índice de *Breslow*", que é o mais utilizado na atualidade (PERES, 2020).

Tabela 27.1 Classificação das categorias de tumor (T) para tamanho da lesão primária e de linfonodos (N) para metástase locorregional linfonodal e/ou extralinfonodal

Tumor primário (T)		**Linfonodos regionais (N)**	
pTx	Espessura tumoral não avaliável	Nx	Linfonodos regionais não avaliados
pT0	Sem evidência de tumor primário	N0	Sem evidência de metástase linfonodal
pTis	Melanoma in situ	N1	
pT1	≤1,0 mm de espessura	N1a	1 linfonodo envolvido (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose
pT1a	<0,8 mm sem ulceração	N1b	2. linfonodo envolvido (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose
pT1b	<0,8 mm com ulceração 0,8 - 1,0 mm com ou sem ulceração	N1c	Presença de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose, sem envolvimento linfonodal
pT2	> 1,0 - 2,0 mm de espessura	N2	2 a 3 linfonodos envolvidos, ou 1 linfonodo envolvido em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose

pT2a	> 1,0 - 2,0 mm sem ulceração	N2a	2 ou 3 linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose
pT2b	> 1,0 - 2,0 mm com ulceração	N2b	2 ou 3 linfonodos envolvidos e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose
pT3	> 2,0 - 4,0 mm de espessura	N2c	1 linfonodo envolvido (sentinela ou não) em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
pT3a	> 2,0 - 4,0 mm sem ulceração	N3	4 ou mais linfonodos envolvidos, ou 2-3 linfonodos envolvidos em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
pT3b	> 2,0 - 4,0 mm com ulceração	N3a	4 ou mais linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
pT4	> 4,0 mm de espessura	N3b	4 ou mais linfonodos envolvidos ou linfonodos coalescentes e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
pT4a	> 4,0 mm sem ulceração	N3c	Ao menos 2 ou 3 linfonodos envolvidos (ou coalescentes) em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.

Fonte: Adaptado de Peres (https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/2f878d29-4ef4-4f29-a3fc-d1614bb-35ef5/content) (Acesso em 04/06/2024)

Tabela 27.2 Classificação das categorias de metástase (M) para metástases à distância

Metástases a distância (M)	
M0	Ausência de metástases a distância.
M1	Presença de metástases a distância.
M1a	0 - Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1 - Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis.
M1b	0 - Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1 - Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL elevados.
M1c	0 - Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1 - Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL elevados.
M1d	0 - Metástases para SNC e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. 1 - Metástases para SNC e níveis séricos de DHL elevados.

Fonte: Adaptado de Peres (https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/2f878d29-4ef4-4f29-a3fc-d1614bb-35ef5/content) (Acesso em 04/06/2024)

Tabela 27.3 Estadiamento clínico (cTNM)

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer	≥N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Fonte: https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/2f878d29-4ef4-4f29-a3fc-d1614bb35ef5/content (Acesso em 04/06/2024)

Tabela 27.4 Estadiamento clínico-patológico (pTNM)

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/T1b/T2a	N1a/N2b	M0
IIIB	T0 T1a/T1b/T2a T2b/T3a	N1b/N1c N1b/N1c/N2b N1a a N2b	M0
IIIC	T0 T1a a T2a T3b/T4a T4b	N2b/N2c/N3b/N3c N2c ou N3 Qualquer N pos N1a a N2c	M0
IIID	T4b	N3 (a,b,c)	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Fonte: https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/2f878d29-4ef4-4f29-a3fc-d1614bb35ef5/content (Acesso em 04/06/2024)

Tratamento e Manejo

O tratamento do câncer de pele em crianças e adolescentes depende do estadiamento e do tipo específico de câncer diagnosticado. O carcinoma basocelular (CBC) é o mais comum, correspondendo a 70% a 75% dos casos de câncer de pele globalmente. Por outro lado, o melanoma, embora represente apenas 5% dos casos, é responsável pela maior taxa de mortalidade entre as neoplasias cutâneas, frequentemente associado à exposição intensa e intermitente ao sol durante a infância, podendo causar queimaduras e bolhas dolorosas. Tumores malignos de pele são raros em crianças e, quando ocorrem, geralmente estão ligados a condições predisponentes subjacentes.

A cirurgia é o tratamento principal, envolvendo a excisão da lesão com margens livres e avaliação anatomopatológica. Em estágios mais avançados, são utilizadas terapias como imunoterapia e terapia-alvo. A imunoterapia auxilia o sistema imunológico a combater as células cancerosas, enquanto a terapia-alvo atua especificamente em características moleculares das células tumorais, como a proteína BRAF, encontrada em alguns melanomas.

Tratamento Cirúrgico

A biópsia desempenha papel fundamental no diagnóstico e orientação do tratamento para o carcinoma de células escamosas de pele. Este tipo de carcinoma é tratável com várias modalidades terapêuticas, sendo que a maioria dos pa-

cientes pode ser tratada em regime ambulatorial, com rápida recuperação e retorno às atividades normais em poucos dias. A escolha do tratamento considera as condições clínicas do paciente, localização do tumor, agressividade do carcinoma e recursos disponíveis, sempre visando a segurança oncológica e a melhoria da qualidade de vida.

Para tumores primários de baixo risco (menores que 2,0 cm, bem diferenciados, sem envolvimento do subcutâneo, localizados no tronco ou extremidades), recomenda-se a excisão clássica com margens de 4 a 6 mm. Se as margens estiverem comprometidas após exame anatomopatológico, pode-se optar por cirurgia com controle microscópico das margens ou ampliação cirúrgica clássica. A curetagem seguida de eletrodissecção é uma alternativa para áreas específicas, embora não forneça controle histológico das margens.

Para tumores de alto risco (maiores que 2,0 cm, com invasão do subcutâneo, localizados na face, mãos ou região anogenital), recomenda-se a excisão cirúrgica com margens microscopicamente controladas ou ressecção tridimensional com margens de 6 a 10 mm. Caso as margens sejam positivas, pode ser necessária uma reabordagem com controle intraoperatório ou radioterapia. A avaliação linfonodal é essencial, especialmente para tumores de alto risco, podendo ser indicada biópsia por agulha em caso de linfonodomegalia suspeita antes de qualquer intervenção. O linfonodo sentinela, sendo o primeiro a receber a drenagem do tumor primário, é crucial na detecção de metástases linfonodais. Se positivo, recomenda-se a linfadenectomia completa da cadeia linfática; se negativo, dispensa-se o esvaziamento linfonodal.

Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico e imunobiológico do câncer de pele engloba diversas abordagens terapêuticas baseadas em características moleculares e estágios da doença. Enquanto o carcinoma de pele não-melanoma, tratado predominantemente com cirurgia, representa a maioria dos casos e geralmente é menos agressivo, o melanoma demanda estratégias terapêuticas mais complexas devido à sua natureza invasiva e propensão à metastatização.

Em aproximadamente 50% dos casos de melanoma, há mutação no gene BRAF, favorecendo a proliferação e a sobrevivência das células tumorais. A combinação de inibidores de BRAF (como Trametinibe) com inibidores de MEK (como Debrafenibe) tem demonstrado significativo aumento na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes, conforme evidenciado por estudos clínicos (RAMOS, 2009). Estes medicamentos, direcionados a alvos moleculares específicos, representam um avanço importante no tratamento farmacológico do melanoma avançado.

Por outro lado, a quimioterapia citotóxica tradicional enfrenta desafios significativos devido aos mecanismos de resistência desenvolvidos pelo melanoma. Novos fármacos, como os inibidores de checkpoint imunológico, mostram-se promissores. Os inibidores de PD-1 (*pembrolizumabe* e *cemiplimabe*) e CTLA-4 (*ipilimumabe*) atuam estimulando o sistema imunológico para combater as células cancerígenas de forma mais eficaz (BRASIL, 2013).

A imunoterapia, incluindo o uso de interleucina-2 (IL-2) e vírus oncolíticos como o talimogene *laherparepvec*, representa uma abordagem inovadora que visa tanto destruir as células tumorais quanto modular a resposta imunológica contra o melanoma (Manual de Oncologia Clínica). Essas terapias são particularmente relevantes para pacientes com melanoma avançado ou metastático, onde as opções tradicionais de tratamento têm limitações.

Além do tratamento ativo, é crucial estabelecer protocolos adequados de seguimento pós-

tratamento para todos os pacientes operados de melanoma, visando detectar precocemente qualquer recorrência. Estes protocolos incluem acompanhamento dermatológico regular, autoexame da pele, e, dependendo do estágio da doença, exames complementares como ultrassonografia e tomografias periódicas para monitorar a evolução da doença (BRASIL, 2013).

Em suma, o tratamento farmacológico e imunobiológico do melanoma está em constante evolução, com novas terapias promissoras oferecendo esperança significativa para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados por esta doença complexa e potencialmente fatal.

CONCLUSÃO

O câncer de pele na infância e adolescência, apesar de menos prevalente do que em adultos, apresenta um desafio no diagnóstico, visto que a busca ativa é menos frequente e o desenvolvimento da patologia é mais acelerado nesta fase do desenvolvimento. A carcinogênese cutânea é um processo complexo envolvendo mutações genéticas e eventos epigenéticos que resultam em tumores malignos. A identificação precoce dessas alterações é crucial para garantir um tratamento eficaz, aumentando o bom prognóstico destes pacientes (BOLOGNIA, 2015).

A dificuldade na conscientização para prevenção do câncer de pele em crianças e adolescentes destaca a necessidade de acompanhamento dermatológico regular e detalhado nessas faixas etárias, pois lesões cutâneas benignas, comuns em crianças, podem atrasar o diagnóstico de condições malignas, tornando avaliações frequentes e minuciosas por dermatologistas essenciais (OLIVEIRA, 2021).

Entretanto, a exposição solar é necessária para o desenvolvimento sadio, uma vez que os raios UVB são responsáveis pela transformação do 7-dehidrocolesterol em colecalciferol, precursores necessários para o desenvolver da cascata da vitamina D, tornando sua forma ativa disponível no organismo. Apesar de, como visto anteriormente, a patologia ter origem multifatorial, a exposição solar excessiva pode gerar múltiplas lesões nas camadas superficiais e profundas da derme – muito comum na infância e adolescência – causa associada a um dos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pele nessa faixa etária.

As recomendações para uma fotoexposição saudável, enfatiza-se o uso de filtro solar com fator de proteção (FPS) de pelo menos 15 FPS, cerca de 20 minutos antes da exposição, que proporciona proteção contra o desenvolvimento de câncer da pele. É fundamental ressaltar que, segundo Oliveira, 2010, entre IUV e câncer de pele não há possibilidade de correlação única, pois os efeitos dos raios solares são cumulativos. Assim, a análise entre os casos de câncer de pele e tais variáveis não busca relação direta de causa e efeito.

Técnicas específicas de rastreio, como a dermatoscopia, são fundamentais na detecção precoce do câncer de pele, especialmente melanoma, ajudando a diferenciar lesões benignas de malignas e guiando a biópsia. A biópsia excisional é o padrão-ouro no diagnóstico das neoplasias cutâneas – sendo melanomas ou outras formas de câncer de pele, como o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular –, permitindo a avaliação completa das camadas da pele e dos critérios de microestadiamento, como a profundidade de invasão (índice de *Breslow*), crucial para determinar o prognóstico e a abordagem terapêutica (RASTRELLI *et al*., 2014).

Em termos de diagnóstico, a biópsia é essencial para distinguir entre lesões benignas e malignas, e a detecção precoce e o acompanhamento dermatológico regular melhoram signifi-

cativamente as taxas de cura, reforçando a necessidade do diagnóstico exato através das técnicas mencionadas, como a dermatoscopia e a biópsia excisional (BONALUMI, 2017; BOLOGNIA, 2015; OLIVEIRA, 2021; SCHMERLING, 2009; RASTRELLI *ET AL*., 2014).

A conscientização sobre os fatores de risco, a importância da prevenção e o diagnóstico precoce são fundamentais na luta contra o câncer de pele na infância e adolescência. A implementação de programas de prevenção e educação sobre os riscos da exposição solar inadequada e a importância do uso de protetor solar são medidas essenciais para reduzir a incidência de câncer de pele em crianças e adolescentes. A adoção dessas práticas pode, não apenas melhorar o prognóstico, mas também reduzir a incidência e a mortalidade associadas a essas neoplasias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOLOGNIA J. Dermatologia. (3rd edição). [Barueri, São Paulo]: Grupo GEN; 2015. (página 1757).

BONALUMI A. Oncologia Cutânea. [Barueri, São Paulo]: Grupo GEN; 2017. (página 189,190,191).

CÂNCER DA PELE [Internet]. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Available from: https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/ (Acesso em: 4 jun. 2024).

CÂNCER DE PELE SERÁ O TUMOR COM MAIOR INCIDÊNCIA NO MUNDO EM 2040 [Internet]. Instituto Oncoguia. Available from:https://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer-de-pele-sera-o-tumor-com-maior-incidencia-no-mundo-em-2040/16331/7 (Acesso em: 4 jun. 2024).

CARTILHA DIREITOS DOS PORTADORES DE CÂNCER, Florianópolis, 2018. https://femama.org.br/site/wp-content/uploads/2022/03/CartilhaDireitos_site-VERSAO-2018-ATUALIZADA.pdf (Acesso em: 4 jun. 2024).

FERNANDES DE OLIVEIRA, M. M. Índice Ultravioleta e Câncer de Pele no Estado do Paraná. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, 2010.

GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019. Recomendação para o Tratamento do Melanoma Cutâneo https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf (Acesso em: 4 jun. 2024).

MILLER KA, LANGHOLZ BM, ZADNICK J, HAMILTON AS, COZEN W, MACK TM, COCKBURN MG. Prevalence and predictors of recent skin examination in a population-based twin cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 Aug;24(8):1190-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1389. Epub 2015 May 20. PMID: 25994738; PMCID: PMC4526388.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2007. 94 p. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/ versaofinal.pdf (Acesso em: 4 jun. 2024).

PAES DE OLIVEIRA, S. 2021, Análise de melanoma em crianças e adolescentes caucasianos. https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/download/247/118/837) (Acesso em: 4 jun. 2024).

PERES, G. 2021. BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA NA RECIDIVA LOCORREGIONAL DO MELANOMA MALIGNO - Revisão Sistemática. https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/2f878d29-4ef4-4f29-a3fc-d1614bb35ef5/content (Acesso em: 4 jun. 2024).

RAMOS, LEONOR ISABEL CASTENDO. Tratamento do melanoma maligno. 2009. Dissertação de Mestrado. Disponível em: https://core.ac.uk/download/pdf/43577943.pdf. Acesso em: 03 abr. 2023.

ROBINSON JK, RADEMAKER AW, SYLVESTER JA, COOK B. Summer sun exposure: knowledge, attitudes, and behaviors of Midwest adolescents. Prev Med 1997;26:364-72.

SAINT JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, Inc - Melanoma. https://together.stjude.org/pt-br/sobre-o-câncer-pediátrico/tipos/melanoma.html (Acesso em: 4 jun. 2024).

SCARLETT WL. Ultraviolet Radiation: Sun exposure, tanning beds, and Vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer. J Am Osteopath Assoc. 2003;103:371-5.
MANUAL DE BASES TÉCNICAS - ONCOLOGIA - Agosto/2022 - 30ª Edição https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-bases-tecnicas-da-oncologia-sia-sus (Acesso em: 4 jun. 2024).

TATIANA KSC, SOMERS GR, POPE E, ZUKER RM. Predisposing factors and outcomes of malignant skin tumors in children. Plast Reconstr Surg. 2010;126(2):508-14.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 27

TRATAMENTO DA PSORÍASE NA ERA DOS IMUNOBIOLÓGICOS

LUÍSA RIBEIRO ROMITI[1]
LARA SOBREIRA FERRAZ EGIDIO[1]
EDUARDO LUCAS VICENTINI PEREIRA[1]
RODRIGO PERRELLI ANDRADE LIMA[1]
RICARDO SAMPAIO MENDES[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade de Medicina de Santo Amaro

Palavras-chave: *Psoríase; Imunobiológicos; Eficácia e Segurança*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.27

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O avanço no conhecimento da fisiopatogenia das doenças inflamatórias imunomediadas e o advento das terapias alvo-específicas proporcionou uma verdadeira revolução no arsenal terapêutico de diferentes doenças dermatológicas. Atualmente, os imunobiológicos (IBs) representam uma opção terapêutica inovadora, eficaz e segura na dermatologia e já são uma realidade na prática clínica. A psoríase é o principal exemplo do sucesso terapêutico com os IB, levando a altos índices de regressão completa das placas psoriásicas, aliados a um perfil de segurança satisfatório. O sistema imune da pele coordena uma ampla variedade de células inflamatórias para montar uma defesa eficaz contra diferentes patógenos. A atividade desregulada de linfócitos T pode desequilibrar a função do sistema de imunovigilância e contribuir para a patogênese da psoríase em indivíduos geneticamente predispostos. Os IB interagem com proteínas humanas específicas envolvidas na cascata inflamatória da psoríase e estão indicados nos quadros graves e refratários, principalmente quando há contraindicação, intolerância ou falha da terapia sistêmica convencional e comprometimento significativo da qualidade de vida. Por mais que não apresentem toxicidade específica para nenhum órgão ou sistema, a ação imunomoduladora dos IBs pode estar associada ao risco de certas infecções, devendo cada caso ser avaliado individualmente de acordo com o risco inerente ao medicamento, estado geral do paciente e presença de comorbidades. A psoríase representa a doença dermatológica com maior número de aprovações de medicações IBs na dermatologia. Por outro lado, devido à sua complexa estrutura molecular e ao grande número de etapas envolvidas no seu desenvolvimento, o alto custo persiste sendo um fator limitante para essa classe de medicações, tornando o acesso restrito tanto nos sistemas de saúde público e privado.

O objetivo do presente estudo foi traçar o perfil de eficácia e segurança dos medicamentos IBs no manejo da psoríase.

A psoríase é uma doença inflamatória crônica e recorrente da pele que afeta cerca de 2% da população mundial e cerca de 1,3% dos brasileiros (ROMITI *et al*., 2021). A forma mais comum de psoríase, a psoríase vulgar ou em placas, ocorre em mais de 80% dos casos e é consequência da suscetibilidade genética, particularmente na presença do alelo de risco HLA-C*06:02, associada a fatores desencadeantes ambientais, como, por exemplo, infecções estreptocócicas, drogas, estresse, tabagismo e consumo de álcool, entre outros (GRIFFITHS *et al*., 2021). As lesões psoriásicas podem ser pruriginosas, dolorosas e desfigurantes, resultando em impactos físicos e emocionais negativos. Sentimentos de depressão, ansiedade e constrangimento, bem como insatisfação com o manejo da doença, são frequentes entre pessoas com psoríase. A artrite psoriásica, axial ou periférica, acomete aproximadamente ⅓ dos pacientes, interferindo de forma substancial nas atividades diárias e na qualidade de vida. Estudos imunológicos e genéticos identificaram a IL-17 e IL-23 como principais impulsionadores da cascata inflamatória da psoríase. (GRIFFITHS *et al*., 2021). Elevações do TNFα e o desbalanço do eixo IL-23/Th17 são encontrados nas lesões cutâneas, articulares e no plasma de pacientes com psoríase e tem um papel importante na estimulação e propagação da atividade imunológica. Consequentemente, a identificação de tais alvos terapêuticos específicos, incluindo o TNFα, a IL-17 e a IL-23, possibilitou o desenvolvimento dos IBs, drogas altamente seletivas e eficazes no tratamento da psoríase.

Em relação aos instrumentos de avaliação da psoríase, diferentes instrumentos foram desenvolvidos no intuito de classificar a gravidade da doença. Podemos destacar três deles, por serem os mais utilizados:

1. BSA *(Body Surface Area)*

Esse instrumento avalia a extensão das placas de psoríase. O valor do BSA é calculado em porcentagem pelo número de áreas de "palmas de mão" necessárias para cobrir as placas de psoríase em toda superfície corpórea - onde se estima que cada palma equivale a 1% da área corporal. Um valor menor que 3% é considerado de psoríase leve, entre 3% e 10% um quadro de psoríase moderado e quando maior que 10%, um quadro de psoríase grave.

2. PASI (*Psoriasis Area Severity Index*)

O escore PASI é o método mais utilizado para a identificação do grau de gravidade das lesões de psoríase, sendo fundamental para o cálculo da resposta ao tratamento da psoríase (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020). A avaliação do PASI é dividida para as diferentes regiões do corpo, sendo elas: cabeça; membros superiores; tronco; membros inferiores.

A pontuação do escore do PASI total é calculada a partir da avaliação e somatória da pontuação do PASI de cada das regiões mencionadas previamente. Em cada uma das subdivisões há a avaliação dos seguintes critérios: Extensão das lesões (0 – ausente; 1 – abaixo de 10%; 2 – 10% a 30%; 3 – 30% a 50%; 4 – 50% a 70%; 5 – 70% a 90%; 6 – acima de 90%); Eritema (0 – ausente; 1 – leve; 2 – moderado; 3 – intenso; 4 – muito intenso); Infiltração (0 – ausente; 1 – leve; 2 – moderado; 3 – intenso; 4 – muito intenso); Descamação (0 – ausente; 1 – leve; 2 – moderado; 3 – intenso; 4 – muito intenso) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020).

Considerando que PSG é a Porcentagem da Superfície Corporal, E é a Extensão das lesões e IG é o Índice de Gravidade (que é calculado a partir da somatória dos valores de eritema, infiltração e descamação). Assim o PASI de cada região é medido a partir do seguinte cálculo: PSG x E x IG.

Valores de PSG:
Cabeça – 0,1
Tronco – 0,3
Membros Superiores – 0,2
Membros Inferiores – 0,4

De acordo com o escore, se o valor do PASI for maior do que 10, a doença é classificada como um quadro moderado a grave de psoríase. O PASI também pode ser utilizado para o cálculo da porcentagem de melhora frente aos diferentes tratamentos da psoríase. Como por exemplo, PASI50 indica que houve uma melhora de 50% do quadro, o que é diferente de PASI = 50, que nesse caso indica a pontuação no escore.

3. DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

O DLQI é um método que mede o impacto da psoríase na qualidade de vida do paciente, através de um questionário de 10 questões ligadas ao impacto sentido pelo paciente em diferentes áreas da vida como bem-estar físico e emocional, relações interpessoais, atividades diárias, atividades de lazer e vida profissional. As pontuações do DLQI vão de 0 a 30 e, quanto maior for o escore, maior é o impacto sentido pelo paciente em sua qualidade de vida. Se o valor do PASI, BSA ou DLQI for maior que 10, é considerado que se trate de um quadro de psoríase moderado a grave, a chamada "Regra

dos10". (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020).

METODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de janeiro a julho, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores: psoríase; imunobiológicos; eficácia e segurança. Desta busca foram encontrados 74.831 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2017 a 2024 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro Clínico

A psoríase vulgar é a forma mais comum da doença, ocorrendo em mais de 80% dos pacientes. Essa forma se manifesta como pápulas e placas eritêmato-escamosas, bem delimitadas, de tamanho variável e de forma geralmente simétrica, principalmente em superfícies extensoras como joelhos e cotovelos. Outras áreas frequentemente afetadas incluem o couro cabeludo, palmas e plantas. O acometimento preferencial de superfícies extensoras, bem como outras áreas de maior atrito, pode ser explicado pelo fenômeno de Koebner, com surgimento de lesões em sítios de trauma. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020).

As placas podem variar tanto de tamanho quanto em espessura, sendo geralmente bem delimitadas, escamosas e infiltradas. O eritema se apresenta variando de cor entre o róseo claro e o vermelho ou violáceo - este especialmente em indivíduos com fototipos mais elevados e nas pernas. As escamas são secas, branco-prateadas, aderentes e são facilmente desprendidas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020).

O prurido é um sintoma comum, presente em mais de 80% dos casos, podendo afetar qualquer área do corpo e com piora à noite. Fatores como calor, estresse, sudorese e pele seca são conhecidos por agravar o sintoma de prurido (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2020).

A partir da curetagem metódica de Brocq (raspagem das lesões utilizando uma cureta), pode-se obter dois importantes sinais clínicos, são eles:

1) Sinal da Vela: após a curetagem, encontram-se escamas similares às encontradas ao raspar uma vela.
2) Sinal do Orvalho Sangrento (ou de Auspitz): após a raspagem e a retirada das escamas da lesão, apresentam-se sangramentos puntiformes.

Fisiopatogenia

Embora o mecanismo não seja plenamente conhecido, os linfócitos T anormalmente ativados elaboram citocinas inflamatórias de forma desenfreada, perpetuando e aumentando a inflamação na pele dos pacientes psoriásicos. Inicialmente considerada uma doença caracterizada por defeitos nos queratinócitos levando à hiperplasia epidérmica, a psoríase atualmente é classificada como uma doença imunomediada causada em grande parte pela atividade anormal das células T (NUSSBAUM L. *et al*, 2021).

A marca registrada da psoríase é a inflamação persistente que leva à proliferação descontrolada de queratinócitos e à diferenciação disfuncional. A histologia das placas de psoríase mostra alongamento regular dos cones epiteliais, com afinamento na porção suprapapilar; as

papilas estão alargadas e edemaciadas, exibindo capilares dilatados. Na epiderme ocorre paraqueratose, hipogranulose e presença de agrupamentos de neutrófilos (microabscessos de Munro). O infiltrado inflamatório na psoríase é composto por células dendríticas dérmicas, macrófagos, células T e neutrófilos. As cascatas inflamatórias na psoríase em placas e nas outras variantes clínicas se sobrepõem, mas também apresentam diferenças discretas que explicam os diferentes fenótipos e resultados de tratamento (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

A ativação da resposta imune adaptativa através dos distintos subtipos de células T impulsiona a fase de manutenção da inflamação da psoríase. As citocinas Th17, especificamente IL-17, IL-21 e IL-22, ativam a proliferação de queratinócitos na epiderme (RENDON & SCHÄKEL, 2019). A via inflamatória TNFα–IL-23–Th17 caracteriza a psoríase em placas. A família de citocinas IL-17 é composta por seis membros: IL-17A–F. Elas são produzidas por diferentes tipos de células e são importantes reguladoras das respostas inflamatórias. Até agora, a sinalização clinicamente relevante na psoríase é mediada principalmente por IL-17A e IL-17F; ambas atuam através do mesmo receptor, mas têm potências diferentes, sendo que a IL-17A exerce um efeito mais marcante que a IL-17F (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Tratamento

A escolha da terapia mais adequada para a psoríase é determinada individualmente, considerando gênero, idade, gravidade da doença, comorbidades e acesso aos cuidados de saúde (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Para pacientes com as formas leves da doença, os agentes tópicos são a base do tratamento e incluem principalmente corticosteróides tópicos, análogos da vitamina D, inibidores da calcineurina e ceratolíticos. Nos casos de psoríase moderada a grave, os tratamentos imunobiológicos são indicados na falha, contra-indicação ou perda de resposta aos tratamentos sistêmicos convencionais, incluindo a fototerapia, metotrexato e acitretina. Por outro lado, as diretrizes da Academia Americana de Dermatologia (AAD) - *National Psoriasis* Foundation (NPF) atualmente já recomendam produtos biológicos como uma opção de primeira linha para o tratamento das formas graves de psoríase, devido à sua eficácia no tratamento e ao perfil de segurança satisfatório (ARMSTRONG & READ, 2020).

A psoríase moderada a grave frequentemente requer tratamento sistêmico e a presença de comorbidades, como artrite psoriásica, é um fator altamente relevante na seleção do tratamento adequado.

A fototerapia é uma opção de tratamento eficaz e segura no manejo da psoríase. No entanto, o tempo prolongado para se obter uma resposta adequada e mantida bem como a dificuldade de acesso aos centros especializados que disponham dessa modalidade de tratamento limitam sua indicação.

O metotrexato é um dos tratamentos convencionais mais utilizados no manejo da psoríase e age inibindo a síntese de DNA ao bloquear a biossíntese de timidina e purinas (ARMSTRONG & READ, 2020). Trata-se de uma opção terapêutica de eficácia moderada e baixo custo, podendo ser administrada por via oral, subcutânea e intramuscular. Entre os efeitos adversos, alterações gastrointestinais, hematológicas e hepáticas devem ser consideradas, bem como o risco aumentado de infecções por se tratar de uma droga imunossupressora.

Dentre os retinoides que representam moléculas sintéticas relacionadas à vitamina A, a acitretina é o mais utilizado no tratamento da psoríase. A sua dosagem varia de acordo com a intensidade do quadro, com uma dose máxima

de 1 mg/kg por dia. Efeitos colaterais comuns incluem queilite, conjuntivite e eflúvio telógeno. No entanto, a teratogenicidade é o efeito adverso mais temido contra-indicando a medicação nas mulheres em idade fértil (ARMSTRONG & READ, 2020).

A ciclosporina caracteriza uma opção altamente eficaz e de rápido início de ação nas formas graves de psoríase. O risco de nefrotoxicidade associado principalmente ao uso prolongado da medicação limita seu uso e direciona sua indicação ao resgate de quadros instáveis e rapidamente progressivos da doença.

Imunobiológicos

Os IB representam um inovador grupo de medicamentos que interferem de maneira específica e pontual no sistema imune. Atuam bloqueando ou estimulando uma ou mais vias da resposta imunológica e são administrados por via subcutânea ou intravenosa (RENDON & SCHÄKEL, 2019).

Apesar de sua alta complexidade e variabilidade estrutural, todos os biológicos representam proteínas obtidas através de modernas técnicas de biotecnologia (ROMITI *et al*., 2024). O alvo destes agentes terapêuticos inclui o tráfego dos linfócitos da microcirculação para a pele, a apresentação antigênica das células apresentadoras de antígeno aos linfócitos e por fim as diferentes citocinas e seus receptores. Estão indicados, principalmente, em casos de psoríase moderada a grave e recalcitrante; na contra-indicação, intolerância ou fracasso à terapia sistêmica clássica; em casos de doentes com grave deterioração da qualidade de vida e/ou incapacidade física ou psicossocial (ROMITI *et al*., 2024). Atualmente, três tipos de biológicos estão aprovados para o uso no tratamento da psoríase: citocinas humanas recombinantes, proteínas de fusão ou anticorpos monoclonais. As chamadas pequenas moléculas, como o deucravacitinibe, por exemplo, representam uma nova classe de tratamento da psoríase, sendo obtidos através de síntese química e administrados por via oral.

Os principais imunobiológicos utilizados em dermatologia incluem basicamente inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), inibidores da interleucina-12 e -23 (anti-IL12/23), inibidores da interleucina-17 e seu receptor (anti-IL17), inibidores de interleucina-23 (anti-IL23), rituximabe (anticorpo anti-CD20), dupilumabe (anti-IL4/IL13) e imunoglobulina intravenosa (ROMITI *et al*., 2024).

Perfil de Eficácia dos Imunobiológicos

O uso de imunobiológicos no tratamento de psoríase moderada a severa representa um dos avanços terapêuticos mais significantes no ramo da dermatologia. Os resultados de eficácia variam de acordo com os estudos realizados, considerando-se estudos controle randomizados, dados de vida real e as diferentes populações analisadas. Os dados das metanálises, combinando resultados provenientes de diferentes estudos, caracterizam uma das melhores formas de se avaliar o perfil de eficácia e segurança dos diferentes IBs utilizados no manejo da psoríase moderada a grave (ROEVER, 2020).

Metanálise brasileira de Carvalho *et al* de 2017 realizada a partir de 40 estudos, avaliou um total de 22.884 pacientes com psoríase e os seguintes medicamentos: adalimumabe, apremilaste, brodalumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe, tofacitinibe e ustequinumabe. O estudo mostrou que os produtos biológicos e os inibidores de pequenas moléculas são altamente eficazes para o tratamento da psoríase moderada a grave, e que os medicamentos anti-IL-17 têm a mesma, ou até

maior, eficácia do que o factor de necrose tumoral (TNF) e medicamentos anti-IL-12/23 quando PASI 75 ou PASI 90 são usados como resultado. Aplicando-se os resultados de PASI 100, os medicamentos mais recentes, como o anti-IL-17, tendem a ter melhor desempenho do que os medicamentos anti-TNF e anti-IL-12/23 (CARVALHO *et al*., 2017).

Por outro lado, os resultados de uma detalhada metanálise em rede de 2021 avaliando a eficácia comparativa entre diferentes imunobiológicos a curto e longo prazo, evidenciaram que no curto prazo (N = 71 estudos controle randomizados), as taxas de resposta PASI 90 foram mais altas para ixequizumabe (72,9%, SUCRA 0,951), risanquizumabe (72,5%, 0,940) e brodalumabe (72,0%, 0,930), que foram significativamente maiores do que aqueles para guselcumabe (65,0%, 0,795), secuquinumabe (65,0%, 0,794), infliximabe (56,8%, 0,702), certolizumabe (400 mg: 49,6%, 0,607; 200 mg: 42,2%, 0,389), ustecquinumabe (90 mg: 47,9%, 0,568; com base no peso: 45,7%, 0,505; etanercepte (18,0%, 0,171), apremilaste (12,4%, 0,090) e fumarato de dimetila (12,2%, 0,092). As taxas de resposta PASI 100 foram mais altas para ixequizumabe (41,4%), risanquizumabe (40,8%) e brodalumabe (40,3%). Em relação aos dados a longo prazo (N = 11 ECRs), a taxa PASI 90 foi mais alta para risanquizumabe (85,3%, SUCRA: 0,998), que foi significativamente maior do que aquelas para brodalumabe (78,8%, 0,786), guselcumabe (78,1%, 0,760), ixequizumabe (72,1%, 0,577), secuquinumabe (67,0%, 0,450), ustequinumabe (com base no peso: 55,0%, 0,252), adalimumabe (51,6%, 0,176) e etanercepte (37,9%, 0,001). Risanquizumabe teve a maior taxa de resposta PASI 100 (65,4%), seguido por brodalumabe (55,7%) e guselcumabe (54,8%) (ARMSTRONG *et al*., 2021).

Perfil de Segurança dos Imunobiológicos

De modo geral, os IBs não apresentam toxicidade específica para nenhum órgão ou sistema específico. Entretanto, seu efeito imunomodulador pode estar associado à ocorrência de efeitos adversos de curto e longo prazo, como infecções oportunistas graves. Antes do início da terapia com IBs, uma abordagem individualizada dos pacientes se torna essencial, sendo necessária uma discussão dos riscos e benefícios de cada tratamento. Durante o tratamento, o cuidado também deve ser constante, tanto por parte do médico prescritor quanto do paciente, visando reduzir o risco de complicações indesejáveis.

O real risco de infecção associado ao uso de IBs foi avaliado em estudos controlados e randomizados, em registros populacionais e em revisões sistemáticas da literatura. O consenso atual é de que os IBs apresentam um risco mínimo ou mesmo ausente de infecção quando comparados aos tratamentos sistêmicos clássicos. Deve também ser levado em consideração que a própria cronicidade da psoríase como uma doença imunomediada associada a uma ampla gama de comorbidades pode aumentar o risco de infecções. Além disso, os pacientes com uma maior gravidade da doença são os principais candidatos a receber o tratamento com medicamentos IBs (ROMITI *et al*., 2024).

Em geral, as infecções cutâneas e respiratórias são as mais prevalentes associadas ao uso de IBs. Por outro lado, infecções granulomatosas e fúngicas estão associadas ao mecanismo inerente às classes de IBs anti-TNF e anti-IL17, respectivamente (ROMITI *et al*., 2024).

Em relação aos imunossuprimidos, a diretriz de tratamento da psoríase da Academia Americana de Dermatologia (AAD) menciona que os IBs (anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17 e anti-IL23) podem ser usados em pacientes com

infecção pelo HIV, desde que recebendo tratamento TARV e de preferência apresentem CD4 dentro dos limites da normalidade, carga viral indetectável e não apresentam infecções oportunistas recentes.

A seguir discutiremos o perfil de segurança em relação às diferentes classes de IBs:

- **Anti-TNF**: Os anti-TNF são a classe mais antiga de IBs aprovados para o tratamento de psoríase. Entre os medicamentos com ação anti-TNF para a psoríase, podemos destacar: infliximabe (anticorpo monoclonal quimérico), etanercepte (proteína de fusão), adalimumabe (anticorpo humanizado anticorpo monoclonal) e certolizumabe pegol (anti-TNF peguilado). Entre os diferentes efeitos adversos associados a essa classe de drogas, a reativação da tuberculose latente representa um risco particularmente associado ao uso de agentes anti-TNF, uma vez que esta citocina desempenha papel fundamental na manutenção da integridade do cancro primário da tuberculose. Assim, torna-se mandatória a investigação para tuberculose presente ou passada através das provas tuberculínicas (PPD e/ou IGRA), raio-X de tórax e questionamentos a respeito de antecedentes pessoais e familiares de tuberculose. Os doentes com evidência de tuberculose ativa ou tuberculose anterior tratada de maneira inadequada devem receber tratamento específico da tuberculose antes de iniciar o tratamento com IBs. Casos diagnosticados como tuberculose latente devem fazer quimioprofilaxia antes de iniciar o tratamento. A vigilância ativa e contínua em relação à tuberculose nos pacientes tratados com drogas anti-TNF é mandatória, especialmente em países com altas taxas da doença, em populações com alto risco de reativação da infecção ou naqueles indivíduos com permanência em zonas endêmicas.
- **Anti-IL17:** Em relação ao uso das drogas anti-IL17 (secuquinumabe, ixequizumabe e bimequizumabe) e seus receptores (brodalumabe), as infecções fúngicas e, especificamente, casos de candidíase, são frequentes e devem ser precocemente diagnosticados e tratados. Nota-se que, apesar da incidência aumentada, a grande maioria dos casos de candidíase caracterizam infecções leves e localizadas, passíveis de tratamento tópico e/ou sistêmico, não demandando a suspensão do tratamento imunobiológico.
- **Anti IL-12/IL-23 e Anti IL-23:** Pertencem à esta classe os IBs com ação anti-IL12/23 (ustequinumabe) e aqueles com ação anti-IL-23 (guselcumabe, risanquizumabe e tildraquizumabe). Esses medicamentos apresentam um perfil de segurança satisfatório e até o presente momento não foi evidenciado nenhum efeito adverso específico relacionado à essa classe de medicações (NUSSBAUM L. *et al*, 2021).

Consenso Brasileiro de Psoríase

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), há uma grande heterogeneidade no Brasil no que tange as características da população acometida pela psoríase e o acesso aos sistemas de saúde, fato que demonstra a importância de um protocolo nacional para o manejo da doença.

O Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 e o Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) foram obtidos a partir da concordância de mais de 70% dos especialistas participantes, delineando um algoritmo de tratamento atualizado e minucioso, padronizando condutas e permitindo aumentar a assistência ao paciente (ROMITI *et al*., 2021).

O algoritmo de tratamento:

1. Classifica a psoríase em grave nos casos com BSA ou PASI ou DLQI > 10; quando

ocorre o acometimento de áreas especiais (como unhas, couro cabeludo, genitais, etc) e quando houve falha ao uso de terapia tópica;

2. Indica a fototerapia como primeiro passo no tratamento. Não havendo resposta após 20 sessões ou havendo intolerância ao tratamento ou mesmo indisponibilidade, seguir o próximo passo;

3. Indica o uso do metotrexato para homens e mulheres com psoríase grave e o uso da acitretina para homens e mulheres não férteis. Reserva o uso da ciclosporina como droga de resgate para as formas instáveis e rapidamente progressivas de psoríase.

Tal algoritmo tem como objetivo terapêutico alcançar o PASI90 ou PASI absoluto < 3 e se ocorrer falha, deve-se escolher outra forma terapêutica.

CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença multifatorial complexa para a qual surgiram diversas novas terapias nos últimos anos. Apesar do refinamento das terapias específicas, a psoríase continua a ser uma doença crônica e recorrente para a qual não existe cura. As terapias IBs direcionadas apresentam alta eficácia clínica principalmente através da inibição do eixo IL-23/Th17. Apesar da segurança e eficácia das terapias IBs, o custo elevado destes tratamentos ainda limita seu amplo acesso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMSTRONG, A.W. & READ C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020 May 19;323(19):1945-1960.

ARMSTRONG, A.W. *et al*. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb). 2021 Jun;11(3):885-905.

CARVALHO, A.V. *et al*. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Drugs R D. 2017 Mar;17(1):29-51.

NUSSBAUM, L. *et al*. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. Br J Dermatol. 2021 Jan;184(1):14-24.

GRIFFITHS, C.E.M. *et al*. Psoriasis. Lancet. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315.

MENTER, A. *et al*. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 80, n. 4, p. 1029–1072, abr. 2019.

NAST, A. *et al*. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):281-317.

RENDON, A. & SCHÄKEL, K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019 Mar 23;20(6):1475.

ROEVER, L. Guia prático de revisão sistemática e metanálise. Rio de Janeiro, RJ: Thieme Revinter, 2020.

ROMITI, R. *et al*. Grupo de Trabalho do Consenso Brasileiro de Psoríase da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2021 Nov-Dec;96(6):778-781.

ROMITI, R. *et al*. Infections in the era of immunobiologicals. An Bras Dermatol. 2024 Mar-Apr;99(2):167-180.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Consenso Brasileiro de Psoríase 2020: Capítulo 5 - Psoríase em Placas: Quadro Clínico e Diagnóstico. An Bras Dermatol. 2020; 95(Suppl 1) p. 25-27.

SOCIEDADE BRASIELIRA DE DERMATOLOGIA. Instrumentos de avaliação de gravidade da psoríase. In: Consenso Brasileiro de Psoríase 2020. An Bras Dermatol. 2020; 95(Suppl 1) p. 16-18.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 28

DERMATOSE AGUDA FEBRIL NEUTROFÍLICA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL, FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

LUCAS ALMEIDA DE ANDRADE[1]
EDUARDA BELTRÃO GARCIA[1]
JOANA ANDRADE CASAES[1]
FERNANDA OLIVEIRA AMADO[1]
LAÍS VIEIRA ANDRADE[1]

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Palavras-chave: *Dermatopatias; Síndrome de Sweet; Diagnóstico diferencial*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.28

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dermatose aguda febril neutrofílica, também conhecida como síndrome de *Sweet*, é uma condição rara e complexa que se apresenta com febre alta, lesões cutâneas dolorosas e infiltração neutrofílica na derme.

O diagnóstico diferencial é crucial, uma vez que os sintomas podem mimetizar outras doenças inflamatórias e infecciosas, como pioderma gangrenoso, vasculites e infecções bacterianas. A fisiopatologia da síndrome de *Sweet* ainda não está completamente elucidada, mas acredita-se que esteja relacionada a uma resposta imunológica anômala, possivelmente desencadeada por infecções, malignidades ou doenças autoimunes (HEATH; ORTEGA-LOAYZA, 2019). Elucidar esses fatores é de extrema importância, pois pode aprimorar a precisão diagnóstica, orientar o tratamento adequado e melhorar os resultados clínicos.

O tratamento geralmente envolve o uso de corticosteroides, que são eficazes na maioria dos casos, mas o manejo pode variar dependendo da causa subjacente e da resposta do paciente à terapia (HEATH; ORTEGA-LOAYZA, 2019).

O objetivo deste estudo foi esclarecer os aspcetos principais acerca do diagnóstico diferencial, da fisiopatologia e do tratamento da dermatose aguda febril neutrofílica (Síndrome de *Sweet*).

METODO

O seguinte estudo trata-se de uma revisão integrativa realizada entre maio e junho de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: "*management", "pathophysiology", "diagnosis"* e *"acute febrile neutrophilic dermatoses*", com o uso do operador booleano "*AND*". Desta busca foram encontrados 108 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, ensaios clínicos, e revisões sistemáticas com ou sem metanálise, disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 44 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a o diagnóstico diferencial, a fisiopatologia e o tratamento da Síndrome de *Sweet*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Destaca-se a importância do diagnóstico diferencial para evitar tratamentos inadequados nas dermatoses agudas febris neutrofílicas. A Síndrome de *Sweet* pode ser confundida com diversas outras condições dermatológicas e sistêmicas devido à apresentação inespecífica de febre alta e lesões cutâneas dolorosas. As principais doenças a serem consideradas incluem pioderma gangrenoso, vasculites cutâneas, infecções bacterianas e doenças hematológicas. A exclusão dessas condições é feita através de exames laboratoriais, biópsias cutâneas e avaliação clínica, sendo a infiltração neutrofílica na derme um marcador diagnóstico crucial (SNAH *et al*.; 2022).

A fisiopatologia da síndrome de *Sweet* é complexa e multifatorial, associada a uma res-

posta imunológica desregulada. Fatores desencadeantes incluem infecções, malignidades hematológicas, doenças autoimunes e reações a medicamentos. Citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), desempenham um papel central na patogênese, promovendo infiltração neutrofílica e inflamação tecidual. Compreender esses mecanismos é essencial para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes (HEATH; ORTEGA-LOAYZA, 2019).

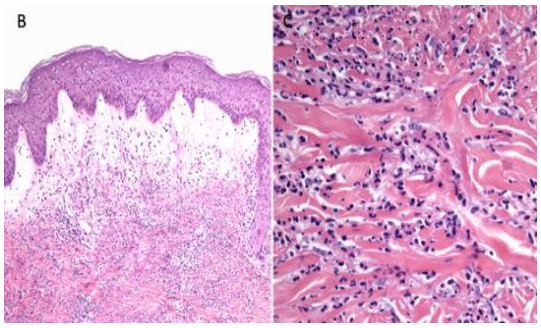
O tratamento baseia-se principalmente em corticosteroides sistêmicos, que geralmente proporcionam rápida resolução dos sintomas. Dependendo da etiologia e gravidade, o manejo pode incluir outras opções terapêuticas como colchicina, dapsona e imunossupressores. Tratar as causas subjacentes, como descontinuar medicamentos desencadeantes ou tratar neoplasias associadas, é crucial para prevenir recidivas. Elucidar os mecanismos fisiopatológicos e realizar um diagnóstico diferencial rigoroso são essenciais para um tratamento eficaz, melhorando os prognósticos e a qualidade de vida dos pacientes (JOSH *et al*.;2022).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico da Dermatose Neutrofílica é feito por exclusão e requer considerações sobre diferentes evidências clínicas e laboratoriais. Alguns dos exames e métodos usados para confirmar a doença são os seguintes:

Histopatologia: a presença de um infiltrado neutrofílico na histopatologia da pele é definida neste exame, afirmação útil para o diagnóstico da Dermatose Neutrofílica. No entanto, considerando que a infecção não é aparente, a confirmação do diagnóstico não pode ser feita sem a realização desse exame (JOSHI *et al*.;2022). A Figura **(Figura 28.1)** evidencia as características do infiltrado neutrofílico na pele de um paciente com Síndrome de *Sweet*.

Figura 28.1 Edema dérmico papilar e um infiltrado denso subjacente de neutrófilos maduros (40×, coloração com hematoxilina e eosina). C Maior ampliação de neutrófilos maduros (400×, coloração com hematoxilina e eosina)



Fonte: Adaptado de Weiss, 2017

Investigações clínicas: uma investigação clínica abrangente é necessária pelo médico para excluir outras condições subjacentes múltiplas. Essas incluem malignidades hematológicas, doenças autoimunes, auto inflamatórias e do tecido conjuntivo associadas às dermatoses neutrofílicas (SNAH *et al*.; 2022).

Exclusão de Diagnósticos Diferenciais: uma vez que as dermatoses neutrofílicas são uma doença de exclusão, é essencial que a condição seja diferenciada de outros diagnósticos diferenciais, como infecções cutâneas. Para isso, as características dos sintomas e achados clínicos devem ser analisadas com cautela para excluir outros distúrbios semelhantes.

Essa abordagem abrangente e criteriosa é fundamental para um diagnóstico preciso da Síndrome de *Sweet*.

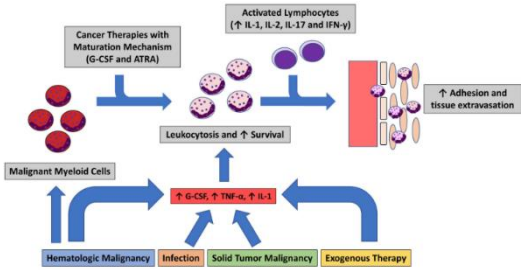
Fisiopatologia

A Síndrome de *Sweet* é uma dermatose neutrofílica que resulta de uma ativação anormal dos neutrófilos pelo sistema imunológico, associada a febre, leucocitose ezlesões cutâneas eritematosas agudas, com aproximadamente 2 semanas de evolução. A doença pode ser identificada em três subgrupos diferentes: o idiopático, o paraneoplásico e o induzido por medicamentos (HEATH; ORTEGA-LOAYZA, 2019).

Neutrófilos são as células granulocíticas mais abundantes do tecido sanguíneo que, em condições normais, se desenvolvem a partir de uma célula mielóide e são liberadas na corrente

sanguínea para contribuir no funcionamento do sistema imunológico do corpo, tanto através da fagocitose como através da liberação de armadilhas extracelulares (NETs). Sua formação a partir da especialização da célula progenitora ocorre através de interações com fatores estimulantes de colônia (G-CSF) e fatores de necrose tumoral (TNF – α), e na medida em que sua ação é realizada, ocorre um feedback que suprime a resposta neutrofílica ao diminuir a produção dos G-CSF e TNF – α (JOSHI *et al.*;2022), de acordo com a Figura **(Figura 28.2).**

Figura 28.2 Aspecto das lesões após uma semana de tratamento com corticoide



Fonte: Adaptado de Heath, 2019

Na Síndrome de *Sweet*, a dermatose se desenvolve por conta do funcionamento e regulação anormal dos leucócitos em questão, porém, não se sabe ao certo o porquê isso acontece. Os relatos de casos associados à essa síndrome levaram a uma melhor compreensão e reconhecimento das variantes clínicas para realização do diagnóstico, mas, devido à raridade da SS, não se sabe ao certo sua fisiopatologia. Com isso, se fez possível associar a síndrome a outros processos infecciosos ou linfoproliferativos, além de uma predisposição genética para seu desenvolvimento.

A apresentação clínica desta síndrome é persistentemente febril, com lesões cutâneas causadas pelo acúmulo de neutrófilos maduros na derme sem vasculite. Pacientes pediátricos apresentam maior envolvimento extra cutâneo e síndromes auto inflamatórias genéticas (WEISS *et al.*, 2022). As lesões podem ser únicas ou múltiplas, normalmente distribuídas de forma assimétrica, não pruridas e avermelhadas, prevalentes na cabeça, pescoço e extremidades. Outros sintomas incluem artralgia, fadiga, cefaléia e mialgia.

O subgrupo mais comum é o idiopático ou clássico, com surtos recorrentes, predominante em mulheres entre 30 e 60 anos, mas também reportado em pacientes pediátricos e neonatais nos primeiros 10 dias de vida. Mesmo sendo considerado idiopático, já foi identificada uma relação entre o desencadear da síndrome e infecções, distúrbios autoimunes e gravidez. As infecções desencadeadoras mais recorrentes são aéreas e intestinais (HEATH; ORTEGA-LOAYZA, 2019).

O segundo subgrupo é denominado paraneoplásico, que está associado a malignidades, como neoplasias hematológicas ou sólidas. Neste caso, as neoplasias hematológicas são mais comuns, sendo a leucemia mielogênica aguda a mais relacionada com a Síndrome de *Sweet* (HEATH; ORTEGA-LOAYZA, 2019). A presença da síndrome em pacientes anteriormente diagnosticados pode ser um indicativo de um retorno da neoplasia. Essa associação é causada pela produção em excesso ou por uma má regulação das citocinas inflamatórias como IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, G-CSF. (TAN *et al.*, 2022)

O terceiro subgrupo seria o induzido por drogas. As substâncias indutoras mais observadas foram: Receptores de Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF), Azatioprina e Tretinoína (HEATH; ORTEGA-LOAYZA, 2019). Apesar disso, a patogênese da Síndrome de *Sweet* ainda não foi completamente determinada.

Tratamento

A Síndrome de *Sweet* (Dermatose febril aguda ou SS), por se tratar de uma doença cutâ-

nea rara, que possui inúmeros sintomas distintos, sendo principalmente, caracterizada por manifestações sistêmicas como: mialgia, conjuntivite, artrite, pápulas que podem evoluir para placas frágeis e dolorosas e que estão ligadas ao quadro de febre, dor nas articulações (artralgia) e leucocitose periféricas, com isso, o tratamento deve ser individualizado variando de acordo com a gravidade e condição de cada paciente. Comumente, a principal forma de manejo da doença é feita a partir de corticoesteroides sistêmicos, porém existem excessões, como em casos que a Síndrome de *Sweet* está relacionada a drogas ou neoplasias (WEISS *et al.*, 2022).

É importante ressaltar que o uso de corticoesteroides como Prednisona e Prednisolona são considerados o padrão referência no tratamento da Dermatose febril aguda, sendo utilizada em 92,9% dos casos e apresentando uma grande eficácia diante das manifestações cutâneas e cardiovasculares decorrentes da doença. Esses medicamentos são administrados na dose inicial de 0,5-1,5 mg/kg por dia, com a redução gradual a partir de duas a quatro semanas, porém a melhora das manifestações cutâneas e extracutâneas são visíveis já na primeira semana do início da terapia, como evidenciado na Figura **(Figura 28.3)** (DELALEU ***et al.***; 2022).

Figura 28.3 Aspecto das lesões após uma semana de tratamento com corticoide

Fonte: Adaptado de Diniz Neto, 2023

Mesmo sendo fármacos com rápida remissão dos sintomas, os corticoides apresentam uma lista extensa de efeitos colaterais negativos, que variam de problemas estéticos à infecções graves por inibição do sistema imunológico, tornando-se contraindicados em uma série de situações. É importante ressaltar que tais efeitos são resultantes de um longo tempo de uso, sendo assim, doses esporádicas e por um tempo curto, mesmo que em altas quantidades, não devem ser motivo de preocupação.

Outras opções consideradas são:

• O uso de outros agentes imunossupressores, como iodeto de potássio, anti-inflamatórios nãoesteróides, doxiciclina, iodometacina, ciclosporina e dapsona, sendo os três últimos, usados em certos casos nos quais há reincidência (aproximadamente 24,1% dos casos) (DINIZ NETO; BARROS CORREIA, 2023).

• O uso de corticoides tópicos de alta potência ou intralesionais em lesões localizadas;

• Nos casos em que há uma associação com doenças malignas ou a indução por substâncias entorpecentes, é realizado o tratamento da enfermidade de base e a descontinuação de certos medicamentos (DINIZ NETO, A.B., BARROS CORREIA, M.R; 2023).

CONCLUSÃO

A Síndrome de *Sweet*, ou dermatose febril aguda neutrofílica, é um transtorno com desafios diagnósticos consideráveis, relacionados à sua aparência semelhante a diversas outras condições dermatológicas e sistêmicas.

Testes laboratoriais e biópsia focalizados na infiltração neutrofílica são necessários para uma seleção e um tratamento adequados e para evitar procedimentos inapropriados.

O conhecimento da fisiopatologia que envolve imunidade desregulada e fatores precipitantes é crítico para formular abordagens terapêuticas eficazes. O tratamento inicial com corticosteroides sistêmicos provou melhora clínica em uma ampla gama de cenários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DELALEU, J. *et al*. Neutrophilic dermatoses. La Revue de Médecine Interne, v. 43, p. 727–738, 2022. DOI: 10.1016/j.revmed.2022.06.007

DINIZ NETO, A. P.; BARROS CORREIA, M. R. Síndrome de Sweet clássica com apresentação histológica atípica: relato de caso. Brazilian Journal of Development, v. 9, p. 18258–18265, 2023. DOI: 10.34117/bjdv9n5-254

HEATH, M. S.; ORTEGA-LOAYZA, A. G. Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. Frontiers in Immunology, v. 10, p. 81, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00414

JOSHI, T. P. *et al*. New Practical Aspects of Sweet Syndrome. American Journal of Clinical Dermatology, v. 23, n. 3, p. 301–318, 14 fev. 2022. DOI: 10.1007/s40257-022-00673-4

SHAH, N. *et al*. Neutrophilic Dermatosis and Management Strategies for the Inpatient Dermatologist. Current Dermatology Reports, v. 11, p. 146–157, 2022. DOI: 10.1007/s13671-022-00364-7

TAN, W. F. *et al*. Sweet's syndrome: A review from two tertiary hospitals in Malaysia. Medical Journal of Malasya, v. 77, p. 669, 2022.

WEISS, E. H. *et al*. Neutrophilic Dermatoses: a Clinical Update. Current Dermatology Reports, v. 11, p. 89–102, 2022. DOI: 10.1007/s13671-022-00355-8

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 29

VITILIGO, ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS: REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

DEISY MARLENE MIORANZA[1]
EVELIN GRABRIELLY DE VARGAS[1]
FELIPE VIEIRA SCHLUMBERGER[2]

1. Discente- Medicina Universidade Nove de Julho
2. Docente – Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Vitiligo; Tratamento; Patogênese*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.29

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma desordem de pigmentação adquirida que afeta entre 1-2% da população mundial, manifestando-se através do desenvolvimento de máculas despigmentadas bem definidas na pele, indicativas da perda de melanócitos epidérmicos. Essas lesões podem se apresentar de forma localizada ou generalizada, frequentemente agregando-se em áreas extensas de despigmentação (BERGQVIST & EZZEDINE, 2021).

A distinta disparidade entre as áreas despigmentadas e a pele normal exerce um impacto significativo na qualidade de vida de crianças e adultos, resultando frequentemente em estigmatização, isolamento social e baixa autoestima (KRUGER & SCHALLREUTER, 2015).

O tratamento do vitiligo é multifacetado e depende da extensão e localização das lesões, assim como da estabilização da doença. Além das abordagens terapêuticas tradicionais, como fototerapia e o uso de esteroides tópicos ou sistêmicos, décadas de pesquisa na patogênese dessa condição conduziram ao desenvolvimento de terapias mais direcionadas, com elevada eficácia e mínimos efeitos colaterais (BERGQVIST & EZZEDINE, 2021).

O vitiligo é uma condição dermatológica desafiadora que desperta interesse tanto na comunidade médica quanto nos pacientes afetados. Compreender a complexidade por trás da perda de pigmentação da pele é essencial para desenvolver abordagens terapêuticas eficazes.

Este artigo visa conduzir uma análise detalhada da patogênese do vitiligo e das mais recentes opções de tratamento disponíveis. Partindo de uma revisão narrativa da literatura, serão examinados os aspectos clínicos do vitiligo, sua fisiopatologia e os defeitos intrínsecos nos melanócitos e em seu microambiente. Esta análise abordará a interação entre os melanócitos e o sistema imunológico até os avanços mais recentes em tratamentos, oferecendo uma visão abrangente das estratégias terapêuticas disponíveis e seu impacto na prática clínica, auxiliando na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com vitiligo.

METODO

Para identificar as palavras-chave, foi utilizada uma abordagem de brainstorming envolvendo um grupo de três pessoas. A equipe de pesquisa selecionou o tema, identificou o escopo, construiu o título e escolheu as palavras-chave da seguinte forma: ‘‘Vitiligo’’, ‘’Tratamento’’, e ‘’Patogênese’’.

Os artigos foram pesquisados nas seguintes bases de dados: PUBMED, Google Acadêmico, *Wiley online library* e *ScienceDirect*. As listas de referência dos estudos selecionados, especialmente nos casos das revisões, foram examinadas em busca de artigos adicionais.

Critérios de inclusão: Foram utilizados artigos publicados entre 2008 a 2023, os quais abordassem sobre o vitiligo e especificaram a sua patogenia e os seus tratamentos.

Não houve restrição quanto ao desenho do estudo, e foram incluídos estudos de caso-controle e artigos de revisão. Todas as fontes com dados/níveis de evidência semelhantes foram analisadas, coletadas e agrupadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O vitiligo apresenta uma etiologia multifatorial, combinações entre suscetibilidade genética, estresse oxidativo, disfunção do sistema neurológico e respostas autoimunes são mecanismos os quais podem levar ao surgimento da doença **(Figura 30.1)**. A fisiopatologia influência no fenótipo apresentado pelos pacientes e na escolha da abordagem terapêutica mais adequada e eficiente para cada indivíduo (ABDEL-

MALEK *et al*., 2020; DIOTALLEVI *et al*., 2023).

A classificação do vitiligo é realizada através da dimensão das áreas afetadas, assim, o vitiligo pode ser classificado em generalizado, segmentar ou localizado. O diagnóstico é estabelecido através das características clínicas do paciente e de biópsias de pele, as quais descartam a presença de outras patologias hipo pigmentantes. O uso da lâmpada de Wood permite visualizar nitidamente as lesões e o dermatoscópio pode ser utilizado para acompanhar a evolução das mesmas (BERGQVIST & EZZEDINE, 2021; DUARTE *et al*. 2023).

O tratamento do vitiligo visa reduzir a perda de melanócitos ou ativar precursores de melanócitos sobreviventes. Existem diversas terapêuticas, as quais vão desde terapias medicamentosas sistêmicas, tópicas com imunossupressores locais, aplicação de lasers a abordagens cirúrgicas. Perante a falha de diferentes abordagens terapêuticas no controle e tratamento do vitiligo generalizado, pode-se considerar o tratamento despigmentante como uma opção. Dentre os tratamentos tópicos, os principais são a aplicação de corticosteróides tópicos, análogos da vitamina D e inibidores da calcineurina, este último promove a pigmentação, supressão da autoimunidade e regeneração dos melanócitos (KIM *et al*. 2020; LOTTI *et al*. 2008).

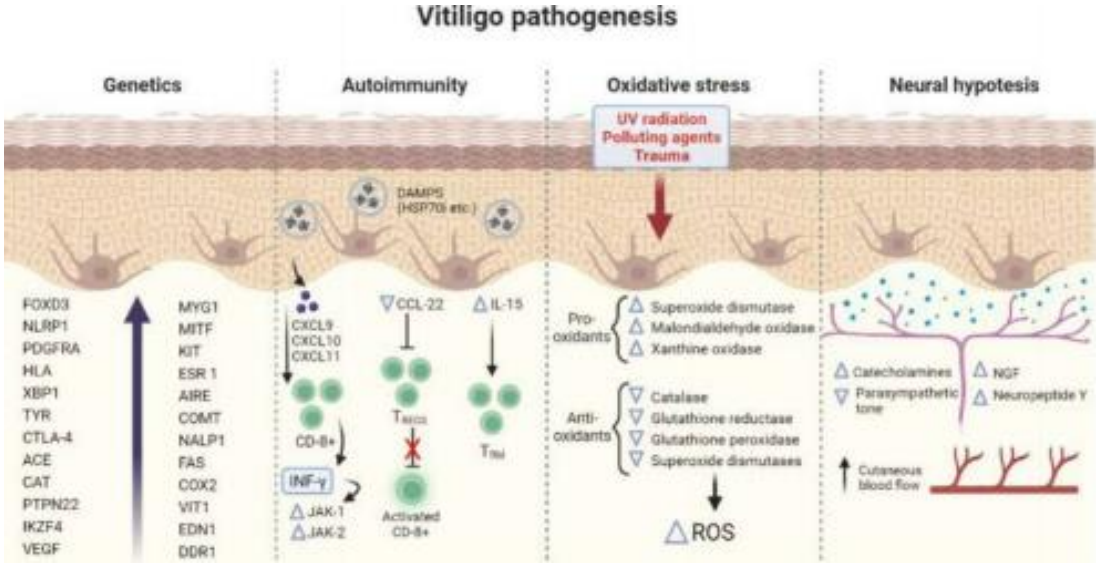
A irradiação da pele despigmentada com laser é uma das opções de tratamentos, entre eles estão o laser excimer, luz excimer monocromática, psoraleno com a luz UVA (PUVA) e a fototerapia UVB de banda estreita (nb UVB), estes visam suprimir a função imunológica e estimular a proliferação e pigmentação dos melanócitos. A aplicação de laser também pode ser utilizada em combinação com outras terapias, como medicamentos tópicos (FRISOLI; ESSIEN; HARRIS, 2020; LOTTI *et al*. 2008).

Procedimentos cirúrgicos também podem ser utilizados, como enxerto de pele parciais ou totais, enxerto de folículos capilares e transplante de melanócitos autólogos cultivados, estes procedimentos tem a função de introduzir melanócitos saudáveis nas áreas despigmentadas, visando na proliferação de melanócitos funcionais, para restaurar a pigmentação e reduzir a área das lesões (CHEN *et al*. 2023; GHORBANI *et al*. 2022). O transplante de melanócitos autólogos cultivados é um procedimento no qual segue uma sequência de etapas, sendo iniciado pela retirada de um enxerto de pele saudável, fazendo a expansão dos melanócitos presentes neste enxerto e então o transplante desses melanócitos saudáveis é realizado na área de lesão vitiliginosa (CHEN *et al*. 2023).

O uso de antioxidantes para tratamento do vitiligo causado por estresse oxidativo vem sendo pesquisado, atuantes na via Nrf2/ARE e o acompanhante Hsp70, formando a primeira defesa na proteção dos melanócitos, porém apesar do potencial dessa terapia, seu uso ainda é restrito, devido a necessidade de mais dados relacionados à especificidade, eficácia e a segurança deste tratamento (CHEN *et al*. 2023).

Novos estudos estão explorando a utilização de abordagens regenerativas para tratamento do vitiligo, dado que células-tronco mesenquimais (CTMs) da derme podem regular a proliferação e a apoptose dos melanócitos, visando a via PTEN/PI3K/Akt (CHANG; KO, 2023). As CTMs são de fácil extração e possuem propriedades antioxidantes, produzindo uma reparação e regeneração tecidual nas áreas afetadas pela doença. Porém este tipo de terapêutica como tratamento para o vitiligo ainda está sendo explorada in vitro, sendo necessário mais dados para avaliar a sua eficiência e possíveis efeitos colaterais (YANG *et al*. 2023).

Figura 30.1 Resumo dos principais mecanismos patogenéticos envolvidos no vitiligo



Fonte: DIOTALLEVI *et al*., 2023

CONCLUSÃO

O vitiligo é uma patologia que apresenta uma etiologia multifatorial. Para a realização do seu diagnóstico, o médico dermatologista pode empregar métodos clínicos e laboratoriais, como a utilização do dermatoscópio, da lâmpada de Wood e a realização de biópsias. Existe uma ampla gama de terapêuticas disponíveis para utilização, estas alternam em medicamentosas sistêmicas ou tópicas, lasers e cirúrgicas. As principais terapêuticas de uso tópico são os corticosteróides, análogos da vitamina D e inibidores da calcineurina. Também pode-se aplicar lasers como o excimer, luz excimer monocromática, psoraleno com a luz UVA e fototerapia UVB de banda estreita. O procedimento cirúrgico utiliza enxertos de pele parciais ou totais, enxerto de folículos capilares e transplante de melanócitos autólogos cultivados. Em casos em que diferentes abordagens falham, o tratamento despigmentante pode ser considerado. No momento presente, os antioxidantes que atuam na via Nrf2/ARE, acompanhantes Hsp70 e uso de células-tronco mesenquimais atuantes na via PTEN/PI3K/Akt, são terapias ainda em estudo, as quais poderam se tornar novas opções de tratamento para o vitiligo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-MALEK, Z. A. *et al*. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. Pigment Cell Melanoma Res., v. 33, n., p 778-787, 2020.

BERGQVIST, C.; EZZEDINE, K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. J. Dermatol., v. 48, n. 3, p. 252–270, 2021.

CHANG, W.L.; KO, C. H. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. Cells, v. 12, n. 6, 2023.

CHEN, P.-H. *et al*. Melanocyte transplantation to skin prepared by controlled PUVA-induced sunburn-like blistering for vitiligo treatment – A pilot clinical trial. Journal of the Formosan Medical Association, 2023.

DIOTALLEVI, F. *et al*. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. Int. J. Mol. Sci., v. 24, n. 5, 2023.

DUARTE, G. *et al*. Eficácia e segurança de novos ensaios clínicos randomizados no tratamento do Vitiligo: uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 4, p. 18470-18480, 2023.

FRISOLI, M. L.; ESSIEN, K.; HARRIS, J. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. Annu Rev Immunol, v. 26, n. 38, p. 621-648, 2020.

GHORBANI, I. *et al*. Tratamento do vitiligo recalcitrante com enxerto autólogo de melanócitos não-cultivados e tripsinizados. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 97, n. 3, p. 315-320, 2022.

KIM, D. S. *et al*. Skin seeding technique with 0.5-mm micropunch grafting for vitiligo irrespective of the epidermal-dermal orientation: Animal and clinical studies. J dermatol., v. 47, n.7, p. 749-754, 2020.

KRUGER, C.; SCHALLREUTER, K. U. Stigmatisation, Avoidance Behaviour and Difficulties in Coping Are Common among Adult Patients with Vitiligo. Acta Derm. Venereol., v. 95, n. 5, 2015.

LOTTI, T. *et al*. Vitiligo: new and emerging treatments. Dermatologic Therapy, v. 21, n. 2, p. 110–117, 2008.

YANG, R.-L. *et al*. Antioxidant mechanisms of mesenchymal stem cells and their therapeutic potential in vitiligo. Front Cell Dev Biol, v. 11, n. 11, 2023.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 30

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO MELASMA E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS

GABRIELA RODRIGUES MOREIRA[1]

1. Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Hipermelanose; melanoma; exposião*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.30

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Melasma é uma hipermelanose crônica, adquirida que afeta áreas submetidas a fotoexposição, surgindo principalmente em região frontal e malar.

Sua etiologia não é totalmente definida, poderem a radiação UV é um dos fatores mais desencadeantes uma peroxidase lipídica na membrana celular, que gera liberação de radicais livres aumentando a produção de melanócitos. Além disso há fatores hormonais que como aumento do hormônio luteinizante e diminuição do estradiol; alterações vasculares, com fatores angiogênicos que aumento da vascularização contribuindo para uma hiperpigmentação.

METODO

Foi realizada uma revisão bibliográfica com base em referências do período de 2009 a 2022, por meio das bases de dado Scielo, PubMed, *Surgical & Cosmetic Dermatology e Internacional Journal of Dermatology*; nos idiomas inglês e português. Tendo sido utilizada como palavra chave "melasma", "tratamento", "treatment". Foram encontrados 23 na Scielo, 135 na PubMed e dois artigos retirados *Surgical & Cosmetic Dermatology e Internacional Journal of Dermatology*; sendo utilizados 4 para o presente trabalho.

Epidemiologia

Melasma é uma condição prevalente em mulheres, particularmente em idade reprodutiva, e em indivíduos de pele mais escura (fototipos III a VI). A prevalência é maior em regiões tropicais e subtropicais, sendo influenciada por fatores hormonais, exposição solar e predisposição genética.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O melasma é uma condição dermatológica multifacetada e desafiadora, cuja prevalência e impacto na qualidade de vida dos pacientes são cada vez mais reconhecidos. Neste contexto, é crucial uma discussão abrangente e baseada em evidências sobre os aspectos clínicos, diagnóstico, tratamento e impacto psicossocial do melasma.

A literatura científica, representada por estudos como os de Cestari *et al*. (2009), Rezende *et al*. (2022), Santos *et al*. (2022) e Vitorino *et al*. (2019), oferece insights valiosos sobre as características clínicas, fatores desencadeantes e opções terapêuticas para o melasma. Esses estudos destacam a complexidade do melasma, influenciada por uma interação complexa de fatores genéticos, hormonais, ambientais e comportamentais.

Ao considerar as abordagens de tratamento, desde agentes tópicos clareadores até procedimentos dermatológicos avançados, surge a necessidade de uma avaliação personalizada e multidisciplinar para atender às necessidades individuais dos pacientes com melasma. A compreensão das especificidades do melasma em diferentes populações, conforme abordado por Vitorino *et al*. (2019), é fundamental para garantir a eficácia e a segurança das intervenções terapêuticas.

Manifestações Clínicas

Melasma é uma hiperpigmentação adquirida caracterizada por manchas assimétricas de cor castanha, que aparecem principalmente em áreas expostas ao sol, como rosto, pescoço, colo e antebraços. Esta condição afeta principalmente mulheres em idade fértil, mas pode ocorrer em homens e mulheres de diferentes fototi-

pos, sendo mais comum em pessoas com fototipos intermediários (tipos III a V na classificação de Fitzpatrick).

Em relação ao aspecto clínico iremos levar em consideração a distribuição, localização, fatores desencadeantes e o tipo:

- Centro-facial: As manchas ocorrem na testa, bochechas, nariz, lábio superior e queixo.
- Malar: As manchas aparecem principalmente nas bochechas e nariz.
- Mandibular: As manchas se encontram ao longo da linha da mandíbula.

Fatores Desencadeantes:

- Radiação Ultravioleta (UV): A exposição ao sol é um dos principais fatores desencadeantes e agravantes do melasma.
- Hormônios: Gravidez, terapias hormonais (como contraceptivos orais) e distúrbios endocrinológicos podem influenciar no desenvolvimento do melasma.
- Genética: A predisposição genética desempenha um papel significativo.
- Fármacos e Cosméticos: Alguns medicamentos fototóxicos e cosméticos podem agravar a condição.
- Outros Fatores: Estresse emocional e uso de anticonvulsivantes também são citados como possíveis desencadeantes.

Tipos de Melasma:

- Epidérmico: As manchas são mais escuras e bem delimitadas.
- Dérmico: As manchas têm uma tonalidade azul-acinzentada e são menos definidas.
- Misto: Combinação de características epidérmicas e dérmicas.
- Indeterminado: Quando a profundidade das manchas não pode ser claramente identificada.

Diagnóstico

O melasma é uma condição dermatológica caracterizada pela hiperpigmentação da pele, comumente observada em áreas expostas ao sol, como o rosto. O diagnóstico preciso do melasma é essencial para o tratamento eficaz e a qualidade de vida do paciente. Neste capítulo, iremos explorar as principais abordagens e critérios utilizados no diagnóstico desta condição, com base em evidências científicas presentes na literatura.

Os critérios clínicos e visuais desempenham um papel fundamental no diagnóstico do melasma. De acordo com estudos como o de Cestari *et al*. (2009), as características clínicas típicas do melasma incluem a presença de máculas acastanhadas simetricamente distribuídas, especialmente na região facial. Essas máculas tendem a se desenvolver lentamente ao longo do tempo e são frequentemente desencadeadas ou exacerbadas pela exposição ao sol.

Além disso, o melasma pode ser classificado de acordo com a profundidade da pigmentação cutânea. O artigo de Rezende *et al*. (2022) destaca que o melasma pode ser epidermal, dérmico ou misto, com base na localização da hiperpigmentação na pele. Esta distinção é importante para orientar o tratamento e prognóstico da condição.

Avaliação Histopatológica

A avaliação histopatológica pode ser útil em casos atípicos de melasma. O estudo de Vitorino *et al*. (2019) discute que a biópsia cutânea e a análise histopatológica podem revelar características específicas do melasma, como hiperpigmentação da epiderme, acantose epidérmica e deposição de melanina na derme.

Exame de *Wood*

O exame de *Wood*, também conhecido como luz ultravioleta (UV) *Wood*, é uma ferramenta complementar útil no diagnóstico do melasma. Este exame utiliza luz ultravioleta para realçar a pigmentação da pele, facilitando a

identificação de áreas hiperpigmentadas. O artigo de Netto *et al*. (2018) destaca a importância do exame de *Wood* como uma técnica não invasiva e de baixo custo para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento do melasma.

Avaliação Dermatoscópica

A avaliação dermatoscópica é outra abordagem diagnóstica que pode fornecer informações adicionais sobre o melasma. Este método permite uma visualização ampliada da pele, facilitando a identificação de padrões de pigmentação e outras características específicas do melasma. O artigo de Santos *et al*. (2022) discute a utilidade da dermatoscopia no diagnóstico diferencial do melasma em relação a outras condições dermatológicas.

Em suma, o diagnóstico de melasma envolve uma abordagem multifacetada que combina critérios clínicos, avaliação histopatológica e técnicas complementares, como o exame de *Wood* e a dermatoscopia. Uma compreensão abrangente desses métodos diagnósticos é essencial para uma abordagem eficaz no tratamento e manejo do melasma, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Diagnóstico Diferencial

Diagnóstico Diferencial do Melasma

O diagnóstico diferencial do melasma é crucial para distinguir esta condição de outras doenças que apresentam características semelhantes de hiperpigmentação da pele. Neste capítulo, iremos explorar os principais diagnósticos diferenciais do melasma, utilizando evidências científicas presentes na literatura.

Lentigo Senil

O lentigo senil, também conhecido como mancha senil, é uma lesão benigna da pele comumente encontrada em áreas expostas ao sol. Apesar de compartilhar semelhanças clínicas com o melasma, o lentigo senil é caracterizado por máculas planas, bem delimitadas e de coloração uniforme. O artigo de Cestari *et al*. (2009) discute as características clínicas distintas do lentigo senil em comparação com o melasma, incluindo a ausência de simetria e a presença de bordas mais nítidas.

Pitiríase Versicolor

A pitiríase versicolor é uma infecção fúngica da pele que pode se manifestar como áreas hipo ou hiperpigmentadas. Embora possa mimetizar o melasma em certos casos, a pitiríase versicolor geralmente apresenta lesões com descamação fina e discretas alterações na pigmentação. O estudo de Rezende *et al*. (2022) destaca a importância da avaliação clínica e micológica para diferenciar a pitiríase versicolor do melasma.

Melanoma

O melanoma é um tipo de câncer de pele que pode apresentar pigmentação irregular e assimetria, o que pode levar a confusão com o melasma em estágios iniciais. No entanto, o melanoma geralmente exibe características alarmantes, como mudanças na cor, tamanho e forma de uma lesão ao longo do tempo. A avaliação dermatoscópica é especialmente útil na distinção entre melasma e melanoma. O artigo de Santos *et al*. (2022) discute a importância da dermatoscopia na identificação de padrões suspeitos de melanoma que não são típicos do melasma.

Hipomelanose Idiopática em Placas

A hipomelanose idiopática em placas é uma condição caracterizada por áreas de despigmentação na pele, frequentemente observadas em regiões expostas ao sol. Embora o melasma e a hipomelanose idiopática em placas possam coexistir em alguns pacientes, a análise cuidadosa das características clínicas e histopatológicas pode ajudar a distinguir entre as duas condições. O estudo de Vitorino *et al*. (2019) discute

as diferenças na distribuição e na morfologia das lesões entre o melasma e a hipomelanose idiopática em placas.

Em resumo, o diagnóstico diferencial do melasma requer uma abordagem abrangente que considere uma variedade de condições que podem mimetizar esta dermatose. Uma compreensão detalhada das características clínicas, histopatológicas e dermatoscópicas é essencial para uma avaliação precisa e um manejo adequado do paciente.

Tratamento

1. Protetor Solar: O uso diário de protetor solar é fundamental para prevenir o agravamento do melasma, já que a exposição solar pode piorar a pigmentação da pele.
2. Agentes Clareadores Tópicos: Ingredientes como hidroquinona, ácido kójico, ácido azelaico, ácido glicólico e retinoides tópicos são comumente usados para clarear as áreas hiperpigmentadas da pele.
3. Peelings Químicos: Peelings superficiais ou médios com ácidos como ácido glicólico, ácido salicílico ou ácido tricloroacético podem ajudar a remover as camadas externas da pele, reduzindo a pigmentação.
4. Terapia a Laser: Diferentes tipos de lasers, como o laser de CO2 fracionado ou o laser de Q-switched Nd, podem ser utilizados para alvejar as áreas de pigmentação excessiva e estimular a produção de colágeno na pele.
5. Microagulhamento: Também conhecido como terapia de indução de colágeno, o microagulhamento utiliza pequenas agulhas para criar microperfurações na pele, estimulando a regeneração e o clareamento da pele.
6. Tratamentos Orais: Em alguns casos, podem ser prescritos medicamentos orais, como tranexâmico ou antioxidantes, para ajudar no controle do melasma.

É importante ressaltar que o tratamento do melasma geralmente requer uma abordagem multifacetada e personalizada, e os resultados podem variar de pessoa para pessoa. É sempre recomendável consultar um dermatologista para um diagnóstico preciso e um plano de tratamento adequado às suas necessidades individuais.

CONCLUSÃO

Podemos concluir então que o melasma é uma condição dermatológica desafiadora que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Caracterizada por hiperpigmentação adquirida, suas manifestações clínicas e fatores desencadeantes são diversos e complexos. O diagnóstico preciso do melasma é essencial para orientar estratégias terapêuticas eficazes e personalizadas.

Ao longo deste trabalho, exploramos os critérios clínicos e visuais fundamentais para o diagnóstico do melasma, destacando a importância da distribuição das lesões, fatores desencadeantes e classificação por profundidade da pigmentação cutânea. Além disso, discutimos a relevância da avaliação histopatológica, exame de *Wood* e dermatoscopia como ferramentas complementares no diagnóstico e diferenciação do melasma de outras condições dermatológicas.

A abordagem integrada no diagnóstico do melasma, baseada em evidências científicas presentes na literatura, permite um manejo mais eficaz e personalizado desta condição. É essencial reconhecer a complexidade do melasma e sua influência multifatorial, que inclui fatores genéticos, hormonais e ambientais.

No entanto, é importante ressaltar que o tratamento do melasma muitas vezes requer uma abordagem multimodal e de longo prazo, que pode incluir medidas de fotoproteção, agentes

clareadores tópicos, peelings químicos, terapias a laser e tratamentos orais. O sucesso terapêutico depende não apenas da escolha adequada das intervenções, mas também da adesão do paciente e do acompanhamento regular por profissionais de saúde especializados.

Em última análise, um diagnóstico preciso e uma abordagem terapêutica abrangente são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com melasma. Avanços contínuos na compreensão desta condição e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas são fundamentais para atender às necessidades individuais dos pacientes e promover resultados satisfatórios a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CESTARI, T., ARELLANO, I., & OYAFUSO, L. K., 2009. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. Clinics in Dermatology, 27(1), 44-51. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884515/2009_87.pdf.

REZENDE, G. D. O., DE OLIVEIRA, C. S. C., CUNHA, T. R., DA SILVA, F. A. M., & SOUSA, J. P. 2022. Melasma: Tratamentos tópicos e sua eficácia. Infarma, 34(1), 19-25. Disponível em: https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2255&path%5B%5D=pdf.

SANTOS, T. P. D., DE CASTRO, C. C. C., MOTTA, A. D., & SASSI, F. C., 2022. Melasma: Aspectos clínicos e terapêuticos. Conselho Regional de Biomedicina 1ª Região. Disponível em: https://crbm1.gov.br/site2019/wp-content/uploads/2022/04/ARTIGO-DE-REVISA%CC%83O-MELASMA.pdf.

VITORINO, T. C. G., MIOT, H. A., & MIOT, L. D. B., 2019. Clinical and epidemiological profile of melasma in Brazil. Revista Chilena de Dermatología y Venerología, 35(1), 45-52. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/2655/265520997008.pdf.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

Capítulo 31

APLICAÇÃO DERMATOLÓGICA DO PEELING DE FENOL PROFUNDO NO REJUVENESCIMENTO FACIAL

GABRIELA RODRIGUES MOREIRA[1]

ISABELA BORGES RODRIGUES[1]

MARIANA PINA MAURIZ[1]

VITÓRIA BORGES POLACHINI[1]

1. Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Pelling; Fenol; Rejuvenescimento*

DOI 10.59290/978-65-6029-136-2.31

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Peeling de fenol é um tratamento utilizado para rejuvenescimento facial e outras condições cutâneas. Realizado por um médico dermatologista, este tratamento implica a aplicação de ácido carbólico que provoca uma queimadura controlada na pele, estimulando a regeneração e produção de colágeno. Embora o procedimento possa ser executado em um consultório médico devidamente esterilizado, a realização em um ambiente hospitalar é preferível devido ao monitoramento contínuo do paciente, minimizando os riscos de intoxicação. Este artigo explora a técnica de aplicação do peeling de fenol, seus benefícios, complicações e cuidados necessários. Serão discutidos os métodos de preparação da pele, a administração do produto e o manejo das possíveis reações adversas, além de detalhar as indicações e contraindicações para o procedimento.

METODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de janeiro a março de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Medline e SciELO. Foram utilizados os descritores: "peeling químico", "peeling de fenol", "rejuvenescimento facial", "complicações do peeling", e "cuidados pós-peeling". Desta busca, foram encontrados 45 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 1990 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise e artigos originais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: "Aplicação do Peeling de Fenol", "Complicações", "Tratamento", e "Manifestações Clínicas e Reações Adversas".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aplicação do Peeling de Fenol

Este é um procedimento dermatológico com duração por volta de uma hora e vinte minutos que pode ser feito no ambiente cirúrgico do consultório do profissional médico, desde que esteja esterilizado para a sua realização. Porém, é mais vantajoso realizá-lo no hospital, devido ao controle adequado de monitoramento do paciente que, consequentemente, reduz riscos por intoxicação com o produto.

Para realizar a técnica de aplicação do peeling de fenol é necessário sedar o indivíduo. Por se tratar de uma aplicação dolorosa, pode-se utilizar o fenol da solução de *Baker*-Gordon que possui efeito anestésico. A oleosidade e os pelos faciais devem ser removidos para garantir uma penetração uniforme do produto e prevenir o desconforto durante o procedimento, mas, apesar disso, o fenol não interfere em regiões com pelos, como sobrancelhas, barba e couro cabeludo. O éter é comumente usado nesse processo de preparo da pele, visando a remoção de impurezas presentes na área a ser trabalhada. Também, é possível optar por outras soluções menos voláteis como o álcool etílico ou misturas de álcool-cetona.

Antes de realizar o peeling, a face deve ser subdividida em seis áreas sendo recomendado iniciar pela maior, como a testa, e seguir para as bochechas, região perioral, periorbital, nariz e finalizar no queixo. Utiliza-se algodão ou gaze para a aplicar o fenol, de maneira leve, pois

causa uma queimadura química no local. O intervalo deve ser de 10 a 15 minutos entre as aplicações em cada área evitando fricção vigorosa.

Após, usa-se a máscara de esparadrapo ou pomada de vaselina gerando uma oclusão que irá ajudar na penetração do fenol. A melhor opção de sistema oclusivo é a máscara de esparadrapo impermeável associada ao óxido de zinco (figura 1). Essa máscara deve ser retirada após 48 horas (figura 2), e nesse mesmo tempo inicia-se a regeneração epidérmica.

Independentemente do tipo de analgesia utilizada, sempre haverá dor variando em grau de uma pessoa para outra. Bolsas de gelo para aliviar a dor também podem ser utilizadas. A pele é tratada com antisséptico para auxiliar na cicatrização e, geralmente, usa-se iodeto de timol. Antibióticos, pomadas e analgésicos são recomendados para amenizar os efeitos causados na pele.

Realizar o monitoramento constante do paciente é imprescindível durante a aplicação do peeling de fenol, pois requer cuidados específicos para garantir a eficácia e segurança durante e após o tratamento. Diante disso, para que haja uma recuperação adequada da pele, as recomendações do profissional devem ser seguidas de maneira severa, prevenindo possíveis complicações **(Figura 33.1** e **Figura 33.2)**.

Figura 33.1 Representa a aplicação do peeling de fenol profundo (*Baker* ocluído) no pós imediato e com 48 horas de procedimento, respectivamente

Fonte: YOKOMIZO, V. M. F. *et al*., 2013

Figura 33.2 Retirada da máscara de esparadrapo após aplicação do peeling de fenol, quando atingiu-se 48 horas

Fonte: YOKOMIZO, V. M. F. *et al*., 2013

Complicações

O peeling de fenol é um procedimento agressivo, pois causa uma queimadura química e intensa descamação da pele. Dentre as complicações que podem ocorrer, durante ou após o uso do fenol, as principais são:

- Eritema por tempo prolongado.
- Alergia provocada por algum composto da fórmula.
- Bolhas ou vesículas devido a reação inflamatória provocada pelo peeling.
- Hipopigmentação ou hiperpigmentação em peles mais escuras, causando manchas.
- Desencadeamento de infecções bacterianas ou virais.
- Formação de cicatrizes, principalmente em áreas sensíveis (lábios e pálpebras) ou queloides.
- Toxicidade por alteração metabólica ou pela concentração do peeling químico.

As complicações podem variar dependendo das características da pele e fisiológicas do paciente. Contudo, o procedimento deve ser realizado somente por profissionais qualificados, reduzindo o risco dessas possíveis complicações e agravos à saúde do paciente.

Tratamento

O fenol é um agente químico potente que, quando utilizado corretamente, produz rejuvenescimento facial intenso. No entanto, seu uso

requer cuidados rigorosos devido à sua toxicidade e ao risco de efeitos colaterais graves, como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. O fenol utilizado para realizar o peeling profundo é altamente eficiente, mas também muito doloroso, necessitando de sedação e analgésicos (YOKOMIZO *et al*; 2013). A recuperação inclui cuidados específicos para minimizar a dor, o inchaço e possíveis infecções. Após seu uso, a regeneração epidérmica completa-se por volta de doze dias (ANSEL *et al*; 2000).

O procedimento é indicado para rugas profundas estáticas com moderado grau de flacidez, hiperpigmentações principalmente em pacientes com fototipo I / II (pele clara), cicatrizes, embora tenha divergência na literatura dependente do tipo de cicatrização e fototipo do paciente, em queratoses actínicas e auxilia no tratamento da acne (VELASCO, M. V. R. *et al*, 2004). Já como contraindicação para o peeling profundo de fenol temos pacientes com doenças de base cardíaca, hepática ou renal, fototipos altos IV e V, em casos de gravidez e lactação, em lesões herpéticas ativas, infecções bacterianas ou fúngicas, dermatites, uso de medicamentos fotossensibilizantes, indivíduos com tendência a queloides, impossibilidade de aderir as indicações do pós procedimento e expectativas irrealistas (BERSON *et al*; 2009).

Segundo YOKOMIZO *et al*. (2013) o tratamento com peelings profundos envolve o uso de agentes como o fenol e a solução de *Baker*, sendo a fórmula mais conhecida a de *Baker*-Gordon. Essa fórmula inclui fenol (88% fenol + 12% água), água, sabão (hexaclorofeno líquido) e óleo de cróton, e é indicada para rugas profundas e queratoses actínicas causadas pelo fotoenvelhecimento severo. O óleo de cróton aumenta a penetração do fenol, mas é altamente tóxico para a pele. O sabão atua como veículo, reduzindo a tensão superficial da gordura e promovendo uma esfoliação homogênea (VELASCO, M. V. R. *et al*, 2004).

O peeling de fenol é conhecido por proporcionar um rejuvenescimento facial profundo. A fórmula de *Baker*-Gordon deve ser agitada antes do uso por se tratar de uma suspensão (AFFONSO, 1990), e este age estimulando a formação de uma nova camada de colágeno na derme reticular superior. Nessa fórmula citada, o derivado do coaltar, tem propriedades bacteriostáticas e bactericidas em concentrações acima de 1% agindo também como anestésico local (MALONEY, 1990).

A opção mais eficaz para atenuar rugas estáticas é o peeling químico profundo através do uso de fenol, porque promove uma intensa estimulação da síntese de colágeno e elastina na camada da derme reticular, resultando em uma melhora da textura e firmeza da pele, que consequentemente irão minimizar a aparência das rugas estáticas. Para pacientes que não podem tolerar o tempo de recuperação e os efeitos colaterais, alternativas como microagulhamento, lasers fracionados não ablativos ou radiofrequência fracionada ablativa podem ser consideradas (WAMBIER *et al*; 2018).

A técnica de peeling de fenol pontuado é uma nova abordagem que visa reduzir os efeitos colaterais e o tempo de recuperação. Desta forma, após desengordurar a pele, o fenol é aplicado de forma pontual nas áreas a serem tratadas, resultando em esfoliação controlada e homogênea. Esse tipo de aplicação não requer sedação ou anestesia e pode ser realizada mensalmente, atingindo o limite máximo de 5 sessões (MENDONÇA *et al*; 2012).

Desta forma o peeling de fenol mostra-se altamente eficaz no rejuvenescimento facial profundo, pois sua fórmula penetra nas camadas mais profundas da pele, provocando um

dano significativo seguido por um processo regenerativo prolongado. A fórmula de *Baker*-Gordon inclui componentes que potencializam a ação do fenol, melhorando sua penetração na pele. Sem esses aditivos, o peeling perde parte de sua capacidade de estimular uma regeneração celular intensa. Apesar de seus benefícios, deve ser aplicado com precaução e sob estrita supervisão médica devido à toxicidade da substância e às possíveis complicações. Quando realizado por um profissional capacitado, em ambiente correto e em pacientes devidamente indicados, o procedimento pode proporcionar notáveis benefícios no combate ao envelhecimento da pele **(Figura 33.3)**.

Figura 33.3 Pré e pós aplicação do peeling de fenol, respectivamente

Fonte: YOKOMIZO, V. M. F. *et al*., 2013

Manifestações clínicas e reações adversas

A aplicação de uma solução química tão forte pode causar complicações, como dor, vermelhidão, inchaço e descamação excessiva da pele. O fenol deve ser aplicado de maneira adequada, pois pode causar efeitos cardíacos (arritmias cardíacas), além de nefro e hepatotoxicidade se absorvido em grandes quantidades pela pele, por isso o manejo durante a aplicação deve ser realizado cuidadosamente. Outras manifestações clínicas e efeitos adversos podem surgir com a aplicação do peeling de fenol, dependendo de como o organismo do paciente vai reagir ao produto. Antes de fazer o procedimento, o profissional deverá avaliar cuidadosamente o histórico médico do paciente, a qualidade da pele e suas condições de saúde para avaliar se o peeling de fenol profundo é indicado para ele.

Cuidados pré e pós

A preparação da pele é indispensável para pacientes com risco de hiperpigmentação pós-inflamatória. Ela pode ser realizada com a prescrição de um retinóide potente, como a tretinoína a 1% e hidroquinona a 4%, que ao mesmo tempo que estabiliza a epiderme, também estimula a formação de colágeno dérmico e reduz a atividade melanocítica. Essa preparação deve começar entre 4 a 6 semanas antes do peeling e deve ser interrompida de 4 a 7 dias antes do tratamento em si para evitar cicatrização tardia e inflamação.

A exposição ao sol deve ser evitada por no mínimo 2 semanas antes do procedimento. A utilização de filtro solar é indispensável, com fator protetor de no mínimo 30 e recomenda-se aplicação a cada 2 horas para uma proteção eficaz.

Para os cuidados pós tratamento, um agente tópico oclusivo é aplicado imediatamente após a realização do procedimento. É necessário manter o local lesionado sempre ocluído, havendo a necessidade de reaplicar frequentemente uma pomada restauradora e filtro solar com fator de proteção para evitar eventos adversos, como ressecamento, formação de crostas, alterações de pigmentação e inflamação.

Para prevenir a hiperpigmentação pós-inflamatória, pode ser necessário reintroduzir terapias à base de tretinoína e hidroquinona de 1 a 2 semanas depois da aplicação, dependendo da profundidade do peeling. A fim de evitar resultados insatisfatórios é fundamental reconhecer

e tratar de forma precoce quaisquer complicações, como cicatrização retardada, infecções bacterianas ou por herpes, formação de cicatrizes, hiperpigmentação pós-inflamatória ou hipopigmentação.

CONCLUSÃO

Com isso podemos concluir que o peeling de fenol, quando aplicado corretamente, é uma ferramenta poderosa para o rejuvenescimento facial profundo, promovendo uma regeneração significativa da pele e a produção de colágeno. Este procedimento oferece resultados notáveis na melhora da textura e firmeza da pele, sendo particularmente eficaz no tratamento de rugas profundas, hiperpigmentações, cicatrizes e queratoses actínicas. No entanto, o uso do fenol requer um ambiente controlado, preferencialmente hospitalar, devido à sua alta toxicidade e às possíveis complicações severas, como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. O manejo do paciente durante e após o procedimento é crucial para minimizar riscos e garantir a segurança e eficácia do tratamento. A preparação adequada da pele e os cuidados pós-procedimento, incluindo o uso de agentes tópicos oclusivos e proteção solar, são indispensáveis para uma recuperação eficaz e para prevenir complicações como infecções, hiperpigmentação pós-inflamatória e formação de cicatrizes. A revisão sistemática realizada demonstrou que, apesar dos riscos associados, o peeling de fenol continua sendo uma opção valiosa para o rejuvenescimento facial quando realizado por profissionais capacitados e em pacientes cuidadosamente selecionados. A técnica de aplicação pontuada e o uso de formulações específicas, como a solução de *Baker*-Gordon, contribuem para a eficácia do tratamento, embora exijam monitoramento rigoroso. Em conclusão, o peeling de fenol é um procedimento de alta eficácia e complexidade, que deve ser abordado com precaução e expertise para maximizar os benefícios estéticos e minimizar os riscos à saúde do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFFONSO, R. G. Remington Pharmaceutical Sciences, 18th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990: 1323-24.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery & systems, 6th ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 2000: 281-93.

BERSON, D. S. *et al*. Clinical role and application of superficial chemical peels in today's practice. Journal of drugs in dermatology: JDD, v. 8, n. 9, p. 803-811, 1 set. 2009.

DE MENDONÇA, M. C. C. *et al*. Punctuated 88% Phenol Peeling for the Treatment of Facial Photoaging: A Clinical and Histopathological Study. Dermatologic Surgery, v. 44, n. 2, p. 241-247, fev. 2018.

MALONEY, B. P.; MCCOLLOUGH, E. G. Deep-depth chemical peeling. Facial Plast. Surg., v. 11, n. 1, p. 30-38, 1995.

PETERS, W. The chemical peel. Annals of Plastic Surgery, v. 26, n. 6, p. 564-571, 1 jun. 1991.

VELASCO, M. V. R.; OKUBO, F. R.; RIBEIRO, M. E.; STEINER, D.; BEDIN, V. Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. Anais brasileiros de dermatologia, Rio de Janeiro, v. 79, n. 1, p. 91-99, fev. 2004. Disponível em: SciELO - Brasil - Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. Acesso em: 15 abr. 2024.

WAMBIER, C. G.; PASCHOAL, R. S.; FORNO, T. D.; LEE, K. C. Pesquisa de opinião sobre eficácia, custos e cicatrização de procedimentos de resurfacing para rugas estáticas faciais. Surgical & Cosmetic Dermatology, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 365-367, dez. 2018. Disponível em: 10_n4_693_pt.pdf (surgical cosmetic.org.br). Acesso em: 16 abr. 2024.

WAMBIER, CG; *et al*. Advanced chemical peels: Phenol-croton oil peel. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 81, n. 2, p. 327-336, 1 ago. 2019.

YOKOMIZO, V. M. F.; BENEMOND, T. M. H.; CHISAKI, C.; BENEMOND, P. H. Peelings químicos: revisão e aplicação prática. Surgical & Cosmetic Dermatology, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, p. 58-68, mar. 2013. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/2655/265526285012.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

EDIÇÃO IX

ÍNDICE REMISSIVO

Ácido hialurônico 164
Acne grave 208
Alopecia 171
Assistência integral à saúde da criança 144
Atopic dermatitis 113
Câncer de pele 180
Células-tronco mesenquimais 30
Cicatrização 188
Complicações farmacológicas 195
Controle e Fiscalização de Cosméticos 59
Couro Cabeludo 171
Dermatite Atópica 78
Dermatite de estase 19
Dermatologia 30, 59, 65, 120, 127, 195
Dermatomicoses 9
Dermatomiosite 45
Dermatopatias 237
Diagnóstico diferencial 237
Diagnóstico Precoce 217
Doença auto-imune 39
Doenças autoimunes 45, 65
Doenças cutâneas 133, 202
Eficácia e Segurança 227
Envelhecimento 164
Epidermólise 120
Epidermólise bolhosa 120
Epigenética 133
Exossomos 30
exposição 248
Farmacodermia 24
Fator de risco 180
Fenol 255
Fotoenvelhecimento 1
Fungos 9
Genética 202
Genodermatoses 133, 202
Gestational Melanosis 93
Hair loss 104
Hair regrowth promoter 104
Hidratação 78
Hidroclorotiazida 180
Hipermelanose 248
Ictiose 127
Impactos 188
Imunobiológicos 227
Imunossupressores 195
Indústria Cosmética 59
Infância 217
Insuficiência Venosa 19
Isotretinoína 208
JAK inhibitors 113
Lúpus eritematoso cutâneo 45
Manejo 9
Manifestações cutâneas 158
Maus-tratos infantis 144
Medical Therapy 93
melanoma 248
Melanosis 93
Microbiota cutânea 39
Minoxidil 104
Monoclonal antibodies 113
Neoplasias cutâneas 217
Patogênese 243
Pele 65
Pele seca 127
Pelling 255
Própolis 188
Psoríase 227
Queda de Cabelo 171
Rejuvenescimento 164, 255
Rugas 1
Saúde do adolescente 144
Senescência 19
Severe acne treatment 208
Síndrome de Kawasaki 158
Síndrome de Sweet 237
Sindrome DRESS 24
Tratamento 78, 243
UVA 1
Vitiligo 243

EDITORA PASTEUR