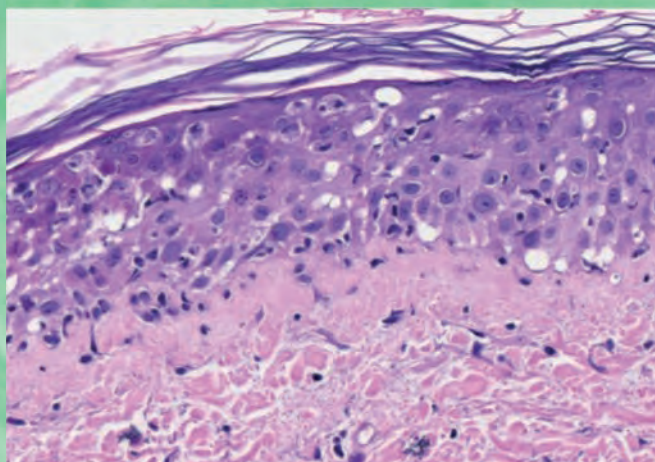


Anais Brasileiros de Dermatologia

VOLUME 100 ■ NÚMERO 3 ■ 2025

FI = 2,6



*Síndrome de Stevens-Johnson
desencadeada por pembrolizumabe
Almeida Jr HL, et al.*



www.anaisdedermatologia.org.br

- ☐ Sífilis adquirida: atualização dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos
- ☐ Eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com penfigoide bolhoso moderado a grave: revisão sistemática e metanálise
- ☐ Prurido crônico: revisão narrativa
- ☐ Anais Brasileiros de Dermatologia: quem escreveu essa história centenária?

30^a
radesp

18^o Simpósio
de *Cosmiatria*
LASER E TECNOLOGIAS DA SBD

Guarde esta data!

14 E 15 DE NOVEMBRO DE 2025

CENTRO DE CONVENÇÕES FREI CANECA - SP

REALIZAÇÃO:



Anais Brasileiros de Dermatologia

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia

ABD

www.anaisdedermatologia.org.br

PERIODICIDADE BIMESTRAL

EDITOR CIENTÍFICO

Sílvia Alencar Marques
Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu (SP), Brasil

EDITORES CIENTÍFICOS ASSOCIADOS

Ana Maria Roselino
Universidade de São Paulo (USP) - Ribeirão Preto (SP), Brasil

Hiram Larangeira de Almeida Jr
Universidade Federal de Pelotas e Universidade Católica de Pelotas, Pelotas (RS), Brasil

Luciana P Fernandes Abbade
Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Botucatu (SP), Brasil

EQUIPE TÉCNICA

Nazareno Nogueira de Souza

BIBLIOTECÁRIA

Vanessa Zampier



SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA
Afiliada à Associação Médica Brasileira



SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

Diretoria 2025-2026

Presidente:

Carlos Baptista Barcaui | RJ

Vice-Presidente:

Lauro Lourival Lopes Filho | PI

Secretária Geral:

Francisca Regina Oliveira Carneiro | PA

Tesoureiro:

Márcio Soares Serra | RJ

1a Secretária:

Rosana Lazzarini | SP

2a Secretária:

Juliana Kida | SC

INDEXAÇÕES

- PubMed/ PubMed Central/ MEDLINE
- SCOPUS
- Periódica - Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias
- Latindex - Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
- TDB - Tropical Diseases Bulletin
- Embase - Excerpta Medica
- Lilacs - Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde
- Web of Knowledge (JCR, Web of Science)

ACESSO ONLINE

- SciELO-Brasil - Scientific Electronic Library OnLine
www.scielo.br/abd
- Anais Brasileiros de Dermatologia
www.anaisdedermatologia.org.br

QUALIS/CAPES

- Medicina I B2
- Medicina II B2

CONSELHO EDITORIAL NACIONAL

■ Adriana Maria Porro	SP
■ Arival Cardoso de Brito	PA
■ Bogdana Victória Kadunc	SP
■ Cacilda da Silva Souza	SP
■ Evandro A. Rivitti	SP
■ Everton Carlos Siviero do Vale	MG
■ Heitor de Sá Gonçalves	CE
■ Hélio Miot	SP
■ Ida Duarte	SP
■ Ival Peres Rosa	SP
■ Ivonise Follador	BA
■ Izelda Costa	DF
■ Jesus Rodriguez Santamaria	PR
■ José Antônio Sanches Jr.	SP
■ Josemir Belo dos Santos	PE
■ Lauro Lourival Lopes Filho	PI
■ Luis Fernando F. Kopke	SC
■ Marcelo Grossi Araújo	MG
■ Marcus A. Maia de Olivas Ferreira	SP
■ Mirian Nacagami Sotto	SP
■ Neusa Yuriko Sakai Valente	SP
■ Nilton Di Chiacchio	SP
■ Paulo Ricardo Criado	SP
■ Paulo Roberto Lima Machado	BA
■ Pedro Bezerra da Trindade Neto	RN
■ Renan Rangel Bonamigo	RS
■ Sinésio Talhari	AM
■ Tania Cestari	RS
■ Vidal Haddad Jr.	SP
■ Walter Belda Jr.	SP

- ❑ A revista Anais Brasileiros de Dermatologia, ISSN 0365-0596, editada desde 1925, é publicada bimestralmente pela Sociedade Brasileira de Dermatologia e destina-se à divulgação de trabalhos técnico-científicos originais, inéditos, resultantes de pesquisas ou revisões de temas dermatológicos e/ou correlatos.
- ❑ Os conceitos e opiniões emitidos nos artigos são de responsabilidade exclusiva dos autores e nas propagandas são de responsabilidade exclusiva dos anunciantes.
- ❑ Todos os artigos estão disponíveis em inglês no site www.anaisdedermatologia.org.br
- ❑ A reprodução na íntegra não é permitida, por qualquer modo ou meio, sem autorização por escrito. Citações parciais são permitidas desde que mencionada a referência completa da fonte.
- ❑ **Instruções aos autores** são publicadas apenas no site do periódico www.anaisdedermatologia.org.br e devem ser consultadas antes de submeter originais aos Anais.
- ❑ Assinatura anual: R\$ 400,00 (Revista impressa + online)
Assinatura para o Exterior: US\$ 250,00 (online)
Forma de pagamento: Informação disponível no site dos Anais Brasileiros de Dermatologia.
- ❑ Home page
<http://www.anaisdedermatologia.org.br>
- ❑ Para reproduções e correspondência contactar
Endereço para correspondência
Anais Brasileiros de Dermatologia
Av. Rio Branco, 39 / 18º andar
20090-003 Rio de Janeiro RJ Brasil
E-mail: abd@sbd.org.br
- ❑ Tiragem
6.400 exemplares

∞ Este papel atende aos requisitos da norma ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanência do papel).
* Papel livre de ácido

Depósito Legal na Biblioteca Nacional, de acordo com Decreto nº 1.825, de 20.12.1907.

ATENÇÃO:

Em cumprimento à legislação vigente, ratificamos que essa é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia destinada aos médicos especialistas (prescritores), e, por ter informação técnica e propaganda restrita a esses profissionais, não deve ser disponibilizada ao público leigo (por exemplo em sala de espera de consultórios ambulatoriais, clínicas, sejam elas públicos ou privados).



ELSEVIER www.elsevier.com

Todos os direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 - 19/02/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, sem autorização prévia, por escrito, da Elsevier e da Sociedade Brasileira de Dermatologia, sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

A Elsevier e a Sociedade Brasileira de Dermatologia não assumem nenhuma responsabilidade por qualquer injúria e/ou danos a pessoas ou bens como questões de responsabilidade civil do fabricante do produto, de negligência ou de outros motivos, ou por qualquer uso ou exploração de métodos, produtos, instruções ou ideias contidas no material incluso. Devido ao rápido avanço no campo das ciências médicas, em especial, uma verificação independente dos diagnósticos e dosagens de drogas deve ser realizada. Embora todo o material de publicidade deva estar em conformidade com os padrões éticos (médicos), a inclusão nesta publicação não constitui uma garantia ou endosso da qualidade ou valor de tal produto ou das alegações feitas pelo seu fabricante.

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

■ Adilson Costa	United States of America
■ Américo Figueiredo	Portugal
■ Antonio Torrelo	Spain
■ Bernard Naafs	Netherlands
■ Bruce H. Thiers	United States of America
■ Clarisse Rebelo	Portugal
■ David Cohen	United States of America
■ Francisco Bravo	Peru
■ Giuseppe Argenziano	Italy
■ Hugo Cabrera	Argentina
■ Jeffrey B Travers	United States of America
■ John McGrath	United Kingdom
■ Jon Hanifin	United States of America
■ Jorge Ocampo Candiani	Mexico
■ Lawrence Schachner	United States of America
■ Luis Diaz	United States of America
■ Martin Sanguenza	Bolivia
■ Nicholas Soter	United States of America
■ Pascal Joly	France
■ Raúl Cabrera	Chile
■ Ricardo Galimberti	Argentina
■ Roberto Arenas	Mexico
■ Roderick J. Hay	United Kingdom
■ Ronald Brancaccio	United States of America
■ Rudolph Happle	Germany
■ Shyam B. Verma	India
■ Thomas Luger	Germany

- ❑ The journal *Anais Brasileiros de Dermatologia*, ISSN 0365-0596, created in 1925, is published bimonthly by the Brazilian Society of Dermatology and is devoted to the dissemination of original, previously unpublished technical-scientific research papers or reviews of dermatologic and/or related topics.
- ❑ The concepts and opinions emitted in the articles are the exclusive responsibility of the authors and in the advertisements they are the exclusive responsibility of the advertisers.
- ❑ All the articles are available in English on the site www.anaisdedermatologia.org.br
- ❑ Full reproduction of the papers in any form or of any type is not permitted without written authorization. Partial citations are permitted as long as the full reference to the source is given.
- ❑ **Information for authors** are available on the website of the *Anais* at www.anaisdedermatologia.org.br Authors should consult these instructions before submitting manuscripts to this Journal.
- ❑ For reproduction, contact
Anais Brasileiros de Dermatologia
E-mail: abd@sbd.org.br
- ❑ Foreign annual subscription: US\$ 250,00
Form of payment: Swift payment
Code: Swift-BRA5BRRJRJO - Banco do Brazil
Ag: 0435-9 - C/C: 33937-7
Sociedade Brasileira de Dermatologia
- ❑ Home page
<http://www.anaisdedermatologia.org.br>
- ❑ Mailing address
Anais Brasileiros de Dermatologia
Av. Rio Branco, 39 / 18º andar
20090-003 Rio de Janeiro RJ Brazil
E-mail: abd@sbd.org.br
- ❑ Number of printed copies
6.400



This paper meets the requirements of ANSI/NISO Z39.48-1992 (Permanence of paper).
* Acid - free paper

NOTICE:

In compliance with the current legislation, notice is given that this is an official publication of the Brazilian Society of Dermatology, destined for the specialist medical profession (prescribers), and as it contains technical information and publicity restricted to these professionals, it should not be made available to the lay public (for example in the waiting room of ambulatory consulting rooms or clinics, whether these be public or private).



ELSEVIER www.elsevier.com

All rights reserved and protected by law 9.610 - 19/02/98. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Brazilian Society of Dermatology and Elsevier.

No responsibility is assumed by Elsevier and the Brazilian Society of Dermatology for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality.

Volume 100. Número 3. Maio/Junho 2025

Sumário

Educação Médica Continuada

- Sífilis adquirida: atualização dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos..... 407
Carolina Talhari, Kaique Arriel, Marcio Soares Serra e John Verrinder Veasey

Artigo Original

- Características clínico-histológicas e manejo terapêutico do melanoma cutâneo primário em pacientes idosos..... 422
Juan-Manuel Morón-Ocaña, Isabel-María Coronel-Pérez, Ana-Isabel Lorente-Lavirgen, Carmen-Victoria Almeida-González e Amalia Pérez-Gil
- Eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com penfigoide bolhoso moderado a grave: revisão sistemática e metanálise 429
Júlia Opolski Nunes da Silva, Rodrigo Ribeiro e Silva, Paulo Victor Zattar Ribeiro, Patrícia Silva Farah, Raquel Bissacotti Steglich
- Dermatite das mãos: experiência de seis anos em hospital terciário de referência no Brasil 439
Larissa Relva da Fonte Gonçalves Endlich, Luciana Paula Samorano, Ricardo Spina Nunes e Vitor Manoel Silva dos Reis
- Análise histopatológica da pele de transplantados renais submetidos a três esquemas diferentes de imunossupressão 447
Maria Victória Quaresma, Luiz Sergio Azevedo, Elias David-Neto e Mírian Nacagami Sotto
- Psoríase e risco cardiovascular: fatores associados e protetores 456
Luciana Agolia, Helena Peixoto, Ana Carolina Cardoso, Lívia Barbosa, Cecília S.X.L. Vicker, Sueli Carneiro, Gil F. Salles, Cristiane A. Villela-Nogueira e Maria Chiara Chindamo
- Pioderma gangrenoso: seguimento de 22 anos de pacientes em hospital terciário de referência no Brasil..... 462
Livia Maria Oliveira Salviano, Denise Miyamoto, Claudia Giuli Santi, Tatiana Mina Yendo e Maria Cecilia Rivitti-Machado
- O impacto da dermatite atópica na prática clínica: resultados do MEASURE-AD do Brasil, México e Argentina 470
Catalina Rincón Pérez, Valeria Aoki, Roberta F. Criado, Martti Antila, Maria Valeria Angles, Tania Ferreira Cestari, Delfina Guadalupe Villanueva Quintero, Gabriel Magariños, Carla Castro, Adriana López Tello-Santillán, Magda Weber, Daniel Lorenzini, Caio Cesar Silva de Castro, Jorge Maspero, Linda García-Hidalgo, Limei Zhou, Shereen Hammad, Lucila de Campos, Tatiane Cristina Rodrigues, Carolina Arzelán e Paula C. Luna

Revisão

- Prurido crônico: revisão narrativa..... 487
Paulo Ricardo Criado, Roberta Fachini Jardim Criado, Mayra Ianhez e Hélio Amante Miot
- Novas informações sobre piroptose no pênfigo: da estrutura celular ao direcionamento terapêutico..... 520
Jiazhen Chen, Zezhi He, Xiangnong Dai, Sifan Lin, Jiahui Liu e Xingdong Ye

Artigo especial

- Anais Brasileiros de Dermatologia: quem escreveu essa história centenária?..... 527
Helena Cargnelutti Grimaldi e Sandro da Silva Camargo

Consenso latino-americano sobre classificação da gravidade da psoríase	539
<i>Angela María Londoño García, Juan Raúl Castro-Ayarza, Manuel Darío Franco, Cesar Fernando González Ardila, Gabriel Magariños, Enrique Salvador Rivas Zaldívar, Susan Martínez, Linda Ibatá, Julieth Carolina Castillo, Paola Jimena Cárdenas Rojas, Evelyn Giuliana Castro Vargas, Claudia Romina Contreras, Carolina Ivette Cortes Correa, Claudia de la Cruz Fernández, Andrés Chavarriaga Restrepo, Cristina Mariela Echeverría, André Vicente Esteves de Carvalho, Benjamín Hidalgo-Matlock, Enrique Fabian Loaiza Sánchez, Matías Rafael Maskin, Ricardo Romiti e Fernando Valenzuela</i>	

Perfil das dermatoses em eventos climáticos extremos: série de casos das inundações no Rio Grande do Sul, Brasil	548
<i>Analupe Webber, Cíntia Cristina Pessin, Gabriela Agne Magnus, Guilherme Ladwig Tejada, Isadora da Rosa Hoefel, Jacqueline Sarmento Fernandes, Juliana Catucci Boza, Juliano Peruzzo, Marcelo Balbinot Lucca, Mariele Bevilaqua, Monica Zechmeister Berg, Nathália Hoffmann Guarda Aguzzoli, Renata Alves Sanseverino, Rosemarie Mazzuco, Taciana Dal’Forno Dini, Vanessa Santos Cunha, Veronica Hamann Aita e Renan Rangel Bonamigo</i>	

Cartas - Investigação

Primeiro caso de <i>Trichophyton indotineae</i> no Brasil: critérios clínicos, micológicos e identificação genética de resistência à terbinafina	557
<i>John Verrinder Veasey, Renata Diniz Jacques Gonçalves, Guilherme Camargo Julio Valinoto, Gustavo de Sá Menezes Carvalho, Giovanna Azevedo Celestrino, Ana Paula Carvalho Reis, Ana Paula Cordeiro Lima, Antonio Charlys da Costa, Marcia de Souza Carvalho Melhem, Gil Benard e Maria Gloria Teixeira Sousa</i>	

Caracterização <i>in vitro</i> de biofilme produzido por <i>Fusarium oxysporum</i> , um agente de onicomicose.....	560
<i>Isabella Letícia Esteves Barros, Flávia Franco Veiga e Terezinha Inez Estivalet Svidzinski</i>	

Infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos: estudo observacional.....	563
<i>Mariana Baptista Angeluci, Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu, Ana Cláudia Cavalcante Esposito Lemos, Eduardo Vinicius Mendes Roncada, Cristhiana Kise Saito e Felipe Puga Barbosa</i>	

Eficácia e segurança em médio prazo e potenciais preditores de resposta ao upadacitinibe em pacientes com dermatite atópica moderada a grave: estudo retrospectivo observacional multicêntrico	566
<i>Francisco Javier Melgosa Ramos, Carlos Abril Pérez, Santiago Guillén Climent, María Matellanes Palacios, Juncal Roca Ginés, Javier Sabater Abad, Eduardo Bernia Petit, Andrés Casanova Esquembre, Andrea Estébanez Corrales e Victor González Delgado</i>	

Tipagem de sequência <i>multilocus</i> de <i>Treponema pallidum</i> em pacientes do gênero masculino com úlceras genitais em clínica pública de infecções sexualmente transmissíveis: novo alelo e resistência quase completa aos macrolídeos.....	569
<i>Leonardo Souza Esteves, Vera Mileide Trivellato Grassi, Liliane Trivellato Grassi, Maria Rita Castilhos Nicola, Marcia Susana Nunes Silva, Maria Lucia Rosa Rossetti e Mauro Cunha Ramos</i>	

Impacto negativo das estrias grávidas na saúde mental materna.....	573
<i>Talita Pereira Calheiros, Bárbara Borges Rubin, Jéssica Puchalski Trettim, Laura Medeiros de Oliveira, Ricardo Tavares Pinheiro e Hiram Laranjeira de Almeida</i>	

Níveis séricos de vitamina D em pessoas com albinismo no Brasil	577
<i>Carolina Reato Marçon, Lilian Lemos Costa, Maria Paula Ribeiro Mazzon, Nathalia Terumi Kawakami e Camila Cardoso Paes Carvalho</i>	

Tratamento bem-sucedido de alopecia areata difusa grave com abrocitinibe	580
<i>Zheng Li, Linxia Shen, Jui-Ming Lin, Ke Tao, Ying Miao, Chunya Ni, Youyu Sheng, Jinran Lin e Wenyu Wu</i>	

Cartas - Caso clínico

Eficácia de upadacitinibe no controle de dermatite atópica, doença de Crohn e hidradenite supurativa: um tratamento, múltiplas indicações	583
<i>Roberto Bueno-Filho, Daniel Lorenzini e Rogério Serafim Parra</i>	

Líquen plano pigmentoso induzido por golimumabe em paciente com colite ulcerativa <i>Daniela Alfaro-Sepúlveda, Claudio Escanilla, Fernando Valenzuela e Dominga Peirano</i>	587
Psoríase induzida por imunoterapia tratada com sucesso com guselcumabe em paciente com câncer gástrico metastático <i>Denis Miyashiro, Thiago William Carnier Jorge, André Luís da Silva Hirayama e José Antonio Sanches</i>	590
Mpox em paciente com AIDS: manejo clínico com tecovirimat e correção cirúrgica das cicatrizes inestéticas <i>Kananda Kesye Sousa Nunes, Carlos Alberto Chirano Rodrigues, Beatriz Costa Cardoso, Iêda Lúcia Santos Magno, Mathias Gama de Aguiar Ferreira e Sinésio Talhari</i>	594
Comprometimento ungueal por doença relacionada à imunoglobulina-4 (IgG4) em pessoa vivendo com HIV <i>Valéria Lukenczuk Said, Monique Freire dos Reis, Tiago Vencato da Silva, Virginia Vilasboas Figueiras e Nathália Matos Gomes</i>	598
Pioderma gangrenoso diagnosticado em paciente com neoplasia mielodisplásica de alto risco e trissomia 8: relato de caso raro <i>Renato Mendes Martins, Howard Lopes Ribeiro Junior, Natália Feitosa Arrais Minete Mendonça, Fábio Rocha Fernandes Távora e Ronald Feitosa Pinheiro</i>	602
Tratamento da síndrome de Parry-Romberg com ácido hialurônico: percepções após 2,5 anos de tratamentos sucessivos <i>Roberta Vasconcelos-Berg, Barbara Varella Maire e Alexander A. Navarini</i>	606

Cartas - Dermatopatologia

Caso de carcinoma basocelular de padrão labiríntico..... <i>Takehiro Nakamura e Toshiyuki Yamamoto</i>	609
Carcinoma de células de Merkel coexistindo com carcinoma espinocelular..... <i>Mariana Abdo de Almeida, Neusa Yuriko Sakai Valente, Mariangela Cristina Crispino Barata, Emílio Martins Curcelli e Bruna Nascimento Arruda Scabello</i>	612

Cartas - Tropical/Infectoparasitária

Hanseníase dimorfo-virchowiana com infiltração linfonodal: a Dermatologia ajuda a definir diagnósticos desafiadores..... <i>Victor Henrique Murback dos Reis, Anna Carolina Miola, Cesar Augusto Zago Ferreira, Simone de Pádua Milagres, Joel Carlos Lastória e Juliano Vilaverde Schmitt</i>	615
Esporotricose pioderma gangrenoso-símile: relato de três casos e revisão da literatura <i>Lucas Campos Garcia, Marianne de Sousa Nunes Soares, Gustavo Gomes Resende e Luciana Baptista Pereira</i>	619

Cartas - Terapia

Crises de psoríase pustulosa generalizada (von Zumbusch) tratadas com sucesso com espesolimabe. Relato de dois casos e revisão da literatura <i>Raquel Steglich, Felipe Saboia, Lincoln Helder Zambaldi Fabricio, Eoda Steglich e Anber Tanaka</i>	624
Síndrome de Stevens-Johnson desencadeada por pembrolizumabe <i>Hiram Larangeira de Almeida Junior, Debora Sarzi Sartori, Aline Paganelli, Karen Francisca Borges Sias, Luísa Coelho Capuá e Darlan Cleversson Farezin</i>	629
Melhora rápida em paciente com psoríase pustulosa generalizada recorrente pós-terapia com espesolimabe após falha terapêutica com ixequizumabe..... <i>Wenjie Li, Fan Cui, Lixia Zhang, Ge Yang, Zhen Rang, Minyan Xu, Yangying Liu e Siyu Wang</i>	634



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Sífilis adquirida: atualização dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos ☆,☆☆



Carolina Talhari ^{a,b}, Kaique Arriel ^c, Marcio Soares Serra ^d
e John Verrinder Veasey ^{e,f,*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Fundação Hospitalar Alfredo da Matta de Dermatologia, Manaus, AM, Brasil

^c Departamento de Dermatologia, Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Infecções Sexualmente Transmissíveis, Sociedade Brasileira de Dermatologia Gestão 2023/2024, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^f Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 10 de setembro de 2024; aceito em 19 de novembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Diagnóstico;
Epidemiologia;
Infecções
Sexualmente
Transmissíveis;
Revisão;
Sífilis;
Sorodiagnóstico da
sífilis;
Treponema

Resumo A sífilis, infecção causada por *Treponema pallidum*, é conhecida por sua transmissão predominantemente por contato sexual e por afetar vários órgãos causando lesões cutâneas, mucosas e sistêmicas. Apesar de ser doença secular, apresenta-se ainda hoje como grande desafio à saúde pública, uma vez que a contabilização de casos permanece crescente após anos de alertas da comunidade científica. Reconhecer as manifestações clínicas da sífilis é fundamental para a elaboração da hipótese clínica e confirmação diagnóstica com os exames complementares. Entretanto, o reconhecimento das lesões cutâneas nem sempre é simples, dada a pluralidade de manifestações clínicas que se assemelham a outras doenças. Este estudo de revisão apresenta um panorama geral da enfermidade, contendo dados epidemiológicos atuais, representação das diversas manifestações clínicas, descrição dos métodos diagnósticos pertinentes para a confirmação laboratorial e abordagens terapêuticas adequadas para cada forma clínica.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.002>

☆ Como citar este artigo: Talhari C, Arriel K, Serra MS, Veasey JV. Acquired syphilis: update on clinical, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2025;100:407–421.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: johnvveasey@gmail.com (J.V. Veasey).

Introdução

Desde que foi descrita, a sífilis tem sido considerada uma doença estigmatizante. Cada país cuja população era afetada culpava as nações vizinhas, ou as consideradas inimigas, como responsáveis pela disseminação da doença. Desse modo, a sífilis já foi chamada de mal francês ou gálico, mal napolitano, mal polaco e mal turco. No século XVI, o termo “*lues venera*” (peste venérea) foi utilizado pelo médico francês Jean Fernelius. Já o termo “*sífilis*” foi cunhado em 1530 pelo poeta e médico italiano Girolamo Fracastoro, em sua obra “*Syphilis, sive Morbus Gallicus*”, na qual o autor apresenta um personagem chamado Syphilus, um pastor de ovelhas que, ressentido pela falta de chuvas, culpa o deus Apolo pela seca que assola seu rebanho e aflige seu povo. Como punição por sua insolência, Apolo o amaldiçoa com uma doença dolorosa e desfigurante que acaba se espalhando para toda a população, o mal de Syphilus.^{1,2}

A sífilis é doença infectocontagiosa crônica causada por *Treponema pallidum*, transmitida predominantemente por via sexual e que pode apresentar manifestações cutâneas e sistêmicas. A transmissão congênita ocorre por via transplacentária ou hematogênica e, com menor frequência, a transmissão pode ainda ocorrer por meio de transfusões sanguíneas, compartilhamento de agulhas ou inoculação acidental. O ser humano é o único reservatório conhecido.³

A sífilis é caracterizada por longos períodos de latência e pela capacidade de atingir múltiplos órgãos, ocasionando lesões cutâneas, mucosas, cardiovasculares e neurológicas. Na maioria dos casos, a doença tem início com lesão ulcerosa na região anogenital. Como em todas as doenças de transmissão sexual, essa ulceração é muito importante na transmissão dos vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e das hepatites B e C. É ainda um agravante o fato de as úlceras genitais sifilíticas serem densamente infiltradas com linfócitos (as principais células-alvo para a infecção pelo HIV) e, portanto, fornecem importante porta de entrada para a aquisição desse vírus.³

Quando acomete gestantes, se não tratada, a sífilis pode resultar em aborto, prematuridade, morte neonatal ou manifestações tardias do conceito, como surdez, déficit do desenvolvimento e deformidades ósseas, caracterizando a sífilis congênita.

Existem três principais teorias para explicar a origem da sífilis. A primeira, denominada “teoria pré-colombiana”, afirma que a “pinta” foi a primeira treponematose a surgir na região afro-asiática, aproximadamente no ano 15.000 a.C., tendo um animal como reservatório. Mutações no treponema teriam originado a “boubá”, em 10.000 a.C., a “sífilis endêmica”, em 7.000 a.C., e a “sífilis sexualmente transmissível”, em 3.000 a.C., no sudoeste asiático, de onde teria se espalhado para a Europa e para o resto do mundo.^{1,2}

A “teoria unitária”, considerada por alguns autores como variação da hipótese pré-colombiana, defende que as treponematoses sempre tiveram distribuição global. Segundo essa teoria, tanto a sífilis quanto as treponematoses não sexualmente transmissíveis são variantes geográficas da mesma infecção original. As diferentes manifestações clínicas seriam justificadas por respostas adaptativas do treponema ao ambiente, às diferenças culturais e à miscigenação dos povos.^{1,2}

Por fim, a “teoria colombiana”, hipótese muito popular e aceita por muitos autores, afirma que a doença teria surgido nas Américas e sido levada à Europa pelos navegadores da frota de Cristóvão Colombo, em 1493. Essa teoria é sus-

tentada principalmente pelo encontro de lesões esqueléticas características do diagnóstico de sífilis em múltiplos fósseis de milhares de anos encontrados em várias regiões das Américas. Na Europa, os achados compatíveis com a presença de alterações sifilíticas em fósseis humanos são controversos e inconclusivos.^{1,2}

Epidemiologia

No Brasil, a sífilis adquirida acomete especialmente adolescentes e adultos jovens entre 15 e 25 anos, podendo, porém, ocorrer em qualquer faixa etária. A doença não tem predileção racial, de gênero ou socioeconômica; está principalmente associada a comportamento sexual de risco. Não confere imunidade, podendo ocorrer reinfecção e sobreinfecção.³

De acordo com o boletim de doenças sexualmente transmissíveis do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dos Estados Unidos, desde 2001 os casos de sífilis primária e secundária têm aumentado. Em 2022, 59.016 casos de sífilis primária e secundária foram relatados nos Estados Unidos (17,7 casos por 100.000 pessoas). De 2021 a 2022, a taxa nacional de sífilis primária e secundária entre mulheres aumentou 19,2%, com incrementos observados em 36 estados e no distrito de Columbia. O aumento do número de casos entre mulheres é simultâneo ao observado entre homens que fazem sexo apenas com mulheres, refletindo epidemia de sífilis heterossexual em expansão nos Estados Unidos. Deve-se ressaltar ainda que homens que fazem sexo com homens (HSH) correspondem a quase metade (45,1%) de todos os casos de sífilis primária e secundária em homens em 2022.⁴

No Brasil, a sífilis adquirida passou a ter notificação compulsória em todo o território nacional em 2010. No período de 2012 a junho de 2023, foram notificados no Sinan 1.340.090 casos de sífilis adquirida. Do total do número de casos, 50,0% ocorreram na região Sudeste, 22,3% no Sul, 14,2% no Nordeste, 7,2% no Centro-Oeste e 6,3% no Norte.³

Em 2022 foram notificados 213.129 casos no Brasil, dos quais 101.909 (47,8%) casos foram registrados na região Sudeste, 46.291 (21,7%) na região Sul, 32.084 (15,0%) na região Nordeste, 16.327 (7,7%) na região Norte e 16.518 (7,8%) na região Centro-Oeste.³

Entre os anos de 2012 e 2018, a taxa de detecção de sífilis adquirida apresentou crescimento médio anual de 35,4%. No entanto, em 2019 essa taxa manteve-se estável, e declinou 23,4% no ano de 2020, em decorrência da pandemia de COVID-2019. A partir de 2021 a taxa de detecção aumentou novamente, em patamar superior ao período pré-pandemia em todo o país, com aumento de 23,0% no último ano (fig. 1). Entre 2021 e 2022, o crescimento da taxa foi 26,6% (de 76,3 para 96,6 casos por 100.000 hab.) na região Centro-Oeste; 24,9% (de 90,4 para 112,9 casos por 100.000 hab.) no Sudeste; 24,1% (de 121,8 para 151,2 casos por 100.000 hab.) no Sul; 19,1% (de 72,5 para 86,3 casos por 100.000 hab.) no Norte e 15,9% (de 47,8 para 55,4 casos por 100.000 hab.) na região Nordeste.³

Em 2022, 61,3% do total de casos ocorreram em homens, e as taxas de detecção chegaram a 234,5 e 142,5 casos por 10.000 habitantes nas faixas etárias de 20 a 29 anos e de 30 a 39 anos, respectivamente. O número de casos de sífilis em adolescentes do sexo feminino foi maior do que em indivíduos do sexo masculino, representando relação M:F de 0,7 (sete homens com sífilis para cada 10 mulheres com sífilis) em 2022. Por outro lado, naquele mesmo ano, nas faixas etárias de 20 a 29 anos e de 30 a 39 anos a relação M:F foi 1,8 (18 homens

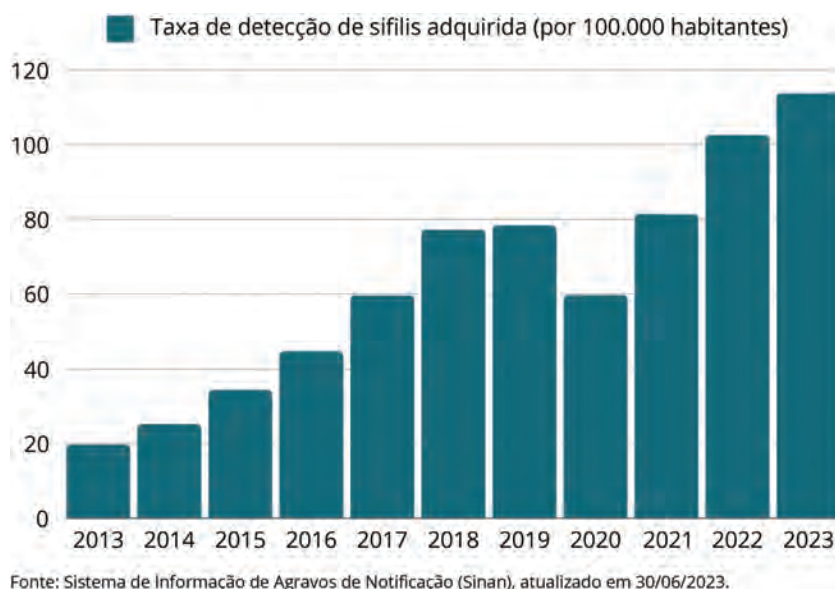


Figura 1 Série longitudinal da incidência de sífilis adquirida no Brasil desde 2013, evidenciando aumento progressivo de notificação de casos com exceção de 2020, quando houve impacto pela pandemia de COVID-19.

com sífilis para cada 10 mulheres) e 2,0 (20 homens para cada 10 mulheres com sífilis), respectivamente.³

Nos últimos 20 anos houve aumento substancial do número de casos de sífilis no mundo. Esse aumento pode ser atribuído a diversos fatores, como mudanças no comportamento sexual e diminuição do receio em infectar-se pelo HIV. Nesse período, alguns estudos identificaram aumento da incidência de sífilis e outras IST em indivíduos em uso de profilaxia pré-exposição ao HIV (PREP).^{5,6}

Nos pacientes vivendo com HIV (PVHIV), a prevalência de sífilis é significativamente maior do que na população geral. Em estudo chinês, a taxa de coinfeção HIV/sífilis foi de 20%. Outros estudos realizados na Turquia e Brasil mostraram taxas de 23% e 11%, respectivamente. Na análise de subgrupos, os três estudos mostraram prevalência significativamente aumentada de coinfeção no grupo de HSH quando comparado ao grupo de heterossexuais. Nos três estudos, a maioria dos pacientes apresentava sífilis latente.⁷⁻⁹

Etiopatogenia

Treponema pallidum, o agente etiológico da sífilis, é bactéria gram-negativa do grupo das espiroquetas, anaeróbia facultativa e catalase negativa. O treponema penetra no hospedeiro por meio de pequenas fissuras na pele ou mucosa produzidas pela atividade sexual. Uma vez dentro do epitélio, multiplica-se localmente e invade os vasos linfáticos e a corrente sanguínea. Nesse processo de invasão, essa bactéria extracelular evita o reconhecimento e a adequação das respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro em virtude da baixa expressão de proteínas na membrana plasmática, bem como ausência de lipopolissacarídeos (glicolipídeos altamente pró-inflamatórios encontrados em bactérias gram-negativas) e expressão de lipoproteínas capazes de ativar macrófagos e células dendríticas.^{10,11}

Embora a escassez de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, moléculas reconhecidas pelo sistema imune inato como sinal de invasão por grupo de agentes patogênicos)

na membrana externa do *T. pallidum* permita que a bactéria se replique localmente e se dissemine, a detecção de patógenos pelo hospedeiro é eventualmente desencadeada. O treponema é captado por células dendríticas que migram para os linfonodos e apresentam antígenos treponêmicos aos linfócitos B e T. São produzidos anticorpos que favorecem a degradação das espiroquetas pelos fagócitos, liberando então lipopeptídeos (cardiolipinas) e outros PAMPs que ativam células T, finalizando a cascata de produção de citocinas como IFN- γ , fator de necrose tumoral (TNF) e IL-6.^{10,11}

Aspectos clínicos

Um antigo ditado em latim, “*Omnis syphiliticus mendax (est)*” (“Todo sífilítico é mentiroso”), é relevante mesmo nos dias atuais: não se pode ter certeza de que a história do caso relatada pelo paciente com sífilis esteja de acordo com os fatos, principalmente no que se refere à história sexual.¹²⁻¹⁴ Assim, reconhecer as manifestações clínicas é fundamental para a elaboração da hipótese clínica e a confirmação do diagnóstico com os exames complementares. Entretanto, o reconhecimento das lesões de sífilis nem sempre é simples, uma vez que a doença é considerada pela maioria dos estudiosos como a grande imitadora, dada a pluralidade de manifestações clínicas que se assemelham a outras doenças.^{15,16}

A associação entre sífilis e HIV é bem estabelecida, com a sífilis aumentando o risco de transmissão do HIV. A infecção pelo HIV, por sua vez, pode alterar a história natural da sífilis, dificultando o diagnóstico da doença causada por *T. pallidum*.^{17,18} No decorrer das descrições das formas clínicas, serão destacadas as particularidades do paciente que apresenta a coinfeção dessas IST.

A sífilis pode ser classificada de diversas maneiras, seja pelo tempo de evolução da doença (recente, até 1 ano da infecção, e tardia, após 1 ano) ou em estágios de evolução (primária, secundária, latente e terciária).^{19,20} Para facilit-

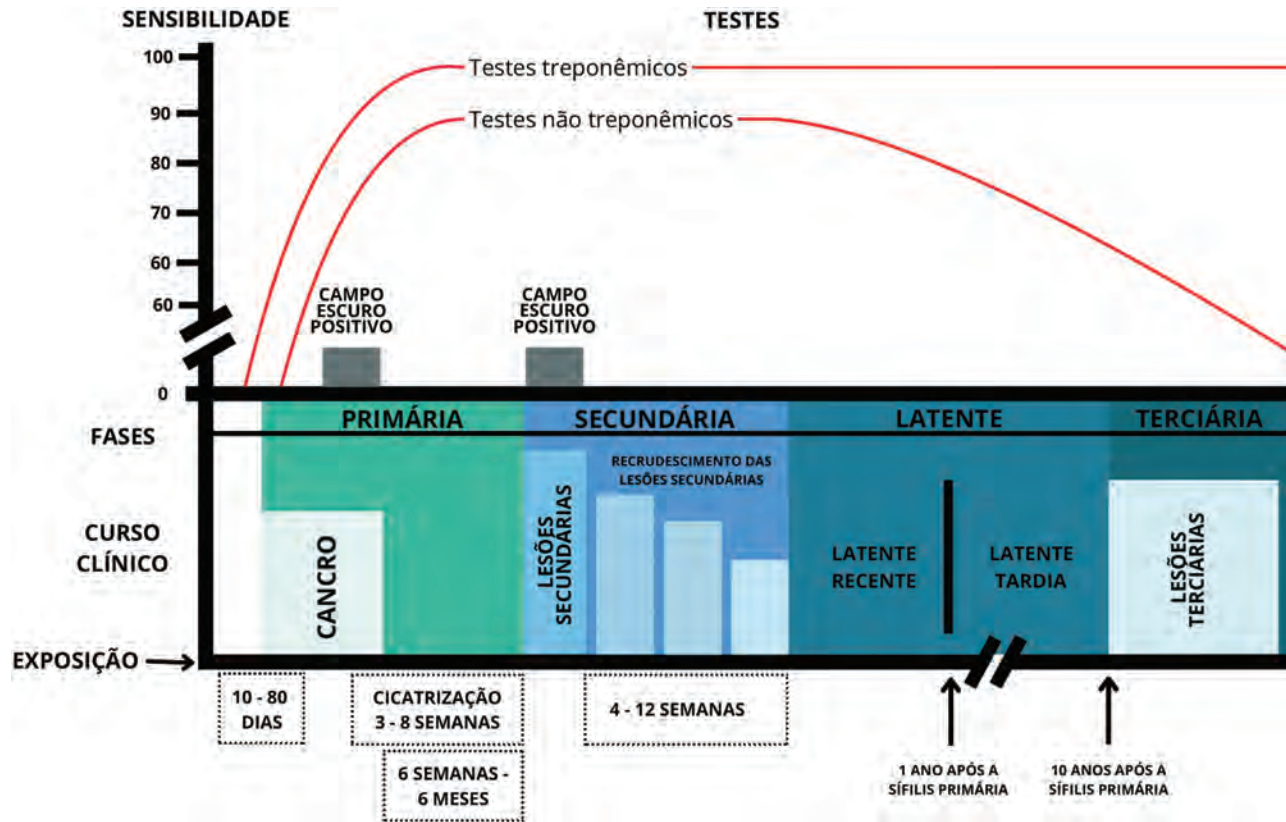


Figura 2 Diagrama esquemático do curso clínico e laboratorial da sífilis adquirida não tratada. Adaptado de: *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis*, Ministério da Saúde, Brasil, 2021.

tar a caracterização dos aspectos clínicos, optou-se pela classificação pelos estágios de evolução (fig. 2).

Sífilis primária

A lesão clássica da sífilis primária é cancro indolor, que identifica o local de inoculação da bactéria no organismo. Ocorre entre três e 90 dias após a inoculação (média de 21 dias) e evolui a partir de mácula para pápula e nódulo, o qual perde seu epitélio de cobertura para então se tornar erosão. A perda de tecido mais profundo produz uma úlcera, tipicamente de 0,5 a 3 cm de diâmetro. A superfície central do cancro é limpa, lisa e mucoide e produz exsudato seroso discreto. A borda é normalmente plana, bem demarcada. Os cancros são endurecidos ao toque em virtude do edema circundante e a infiltração linfocítica, dando o nome de “cancro duro” à lesão. A lesão é geralmente solitária, e a ocorrência de duas ou mais lesões pode estar relacionada à coinfeção pelo vírus do HIV (fig. 3). Importante ressaltar que não raramente o protossifiloma pode passar despercebido pelo paciente em virtude da característica indolor da lesão.^{18,20-24}

Quando o cancro é localizado em região com excesso de pele, como o prepúcio, é evidenciada, na inspeção dinâmica, a presença do “sinal da bandeira” ou “sinal do botão”, em inglês denominado “*dory flop sign*”, que representa a movimentação em bloco dessa lesão infiltrada e sólida.^{22,24,25}

O *cancro redux* é forma incomum de sífilis recorrente, na qual ocorre reaparição de uma lesão primária da sífilis, geral-

mente um cancro duro, no local da infecção original, após a pessoa ter sido tratada inadequadamente ou não ter completado o tratamento da doença. Essa recorrência ocorre pela persistência da bactéria *T. pallidum* no organismo. O *cancro redux* é um sinal de que a infecção não foi totalmente erradicada e que o tratamento deve ser reavaliado para garantir a eliminação completa da doença. É uma manifestação menos comum atualmente, visto que os tratamentos com antibióticos adequados geralmente são eficazes. Não deve ser confundido com o *pseudocancro redux*, manifestação clínica da sífilis terciária que apresenta lesão de goma no local do cancro original.^{22,26}

A infecção primária na glândula pode se apresentar com múltiplas erosões de origem treponematosa, caracterizada por elevações achatadas e esbranquiçadas que são facilmente confundidas com etiologia fúngica ou irritativa. Essa apresentação atípica recebe o nome de seu primeiro descritor, “balanite sifilítica de *Follmann*”, e pode se desenvolver antes ou depois do aparecimento do cancro primário.^{15,21,24,27-29}

Outra manifestação que tem sido notada nessa fase é a presença de lesões “em cordão”, indolores, endurecidas à palpação, localizadas principalmente no sulco balanoprepucial (fig. 3).¹⁵

A linfadenopatia inguinal presente nessa fase foi destacada por pesquisadores seculares. Ela segue a cadeia de drenagem linfática, preferencialmente unilateral e inflamatória, podendo ser bilateral: lesões no pênis e lábios vaginais tendem a apresentar linfadenopatia inguinal; lesões anais, linfadenopatia em cavidade pélvica e abdominal; lesões orais e

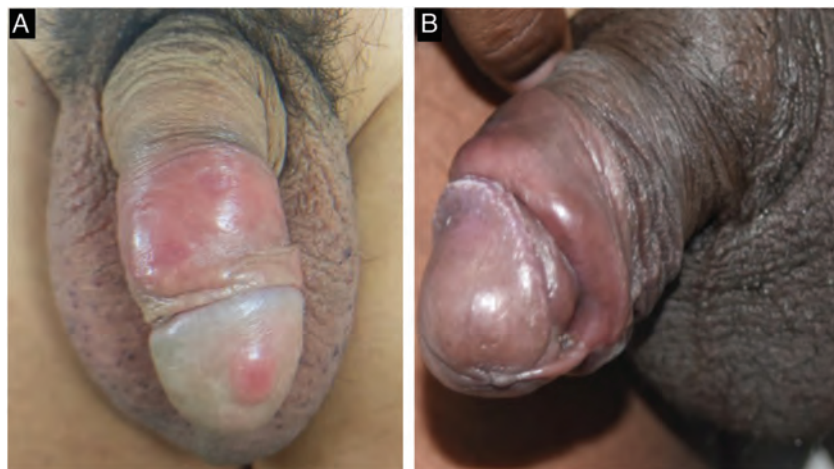


Figura 3 Lesões de sífilis primária no pênis. A- paciente com lesão de cancro duro na glândula e duas no prepúcio. B- Nota-se presença de lesão “em cordão” no sulco balanoprepucial (também pode ser observado no paciente A).



Figura 4 Paciente com sífilis primária apresentando linfonomegalia inguinal à esquerda.

labiais, linfadenopatia submandibular e cervical. A presença do aumento linfonodal regional é tão frequente que Fournier afirmou que essa manifestação “segue o cancro como a sombra segue o corpo”, e também é reconhecido como “linfonodo prefeito” (fig. 4).^{21,24}

A coinfeção de *T. pallidum* e *Haemophilus ducreyi*, na mesma lesão ulcerada, configura o cancro misto de Rollet (cancro duro associado ao cancro mole). Essa situação é pouco descrita na literatura; talvez não pela raridade do quadro, mas pela abordagem sindrômica das úlceras genitais, com baixa frequência de investigação microbiana de ambos os agentes na lesão.³⁰

A forma primária da sífilis pode durar entre duas a oito semanas e tende a desaparecer de maneira espontânea, independentemente de tratamento, geralmente sem deixar cicatriz.^{21,22,24,31} O cancro chega a ser identificado em cerca de 15% dos pacientes no início do estágio secundário, e casos que apresentam essa concomitância de fase primária e secundária devem ser investigados por imunossupressão como coinfeção pelo vírus do HIV.^{20,21,32}

Sífilis secundária

Nos indivíduos não tratados, os treponemas proliferam no cancro e migram por via linfática para a corrente sanguínea, a partir da qual se disseminam por todo o corpo. Os sinais e sin-

tomas surgem em média entre seis semanas e seis meses após a infecção e duram em média entre quatro e 12 semanas.^{19,22,31}

Raramente as manifestações primárias podem estar ausentes no curso da infecção; os primeiros sinais da doença são representados pelas lesões da fase secundária. Essa situação é conhecida como “sífilis decapitada”, pela ausência da fase primária no curso da doença, ou “sífilis d’emblée”, palavra francesa que remete ao imediatismo da infecção. Ocorre quando o treponema é inoculado diretamente na corrente sanguínea, como em transfusões sanguíneas não testadas ou por compartilhamento de agulhas.³³

Assim, enquanto a sífilis primária representa o local de inoculação da bactéria no epitélio, a secundária corresponde à dispersão do parasita pelo organismo do hospedeiro. As manifestações clínicas mais frequentes são as lesões mucocutâneas (90%-97%), com ou sem sinais e sintomas sistêmicos, como linfadenopatia generalizada (50%-85%), mal-estar (13%-20%), dor de garganta (15%-30%), dores no corpo (6%-8%) e febres baixas (5%-8%).^{22,26,31,34} O acometimento de órgãos internos como pulmões, estômago e intestino é descrito, causando uma variedade de sintomatologias e apresentações clínicas.^{35,36}

As lesões cutâneo-mucosas da sífilis secundária são denominadas sífilides, e o primeiro sinal cutâneo desse estágio é uma erupção cutânea macular (“roséola sífilítica”) efêmera, com duração de poucos dias, de coloração eritematosa pálida (“eritema cúpico” ou “eritema triste”) e predileção pelo tronco e membros; em indivíduos melanodérmicos, a fase de roséola pode passar despercebida, pela dificuldade de percepção de eritemas leves em peles escuras (fig. 5).^{22,26,31} Máculas hipocrômicas (leucodermias) residuais podem seguir a regressão do estágio de roséola, mais comum em mulheres de cabelos escuros. Por afetar caracteristicamente o pescoço e os ombros, é reconhecido como “colar de Vênus” e pode ser diagnosticado erroneamente como vitiligo.^{26,34}

O estágio macular inicial evolui a uma erupção papular simétrica incluindo palmas e plantas, geralmente escamosas, com descamação periférica denominada “colarete de Biett” (fig. 6), podendo também ser lisos, foliculares ou, raramente, pustulosos. Nessa fase, o eritema se mostra mais intenso e evidente (fig. 5). Vesículas geralmente não ocorrem, embora lesões vesicopustulares sejam vistas em raras oca-

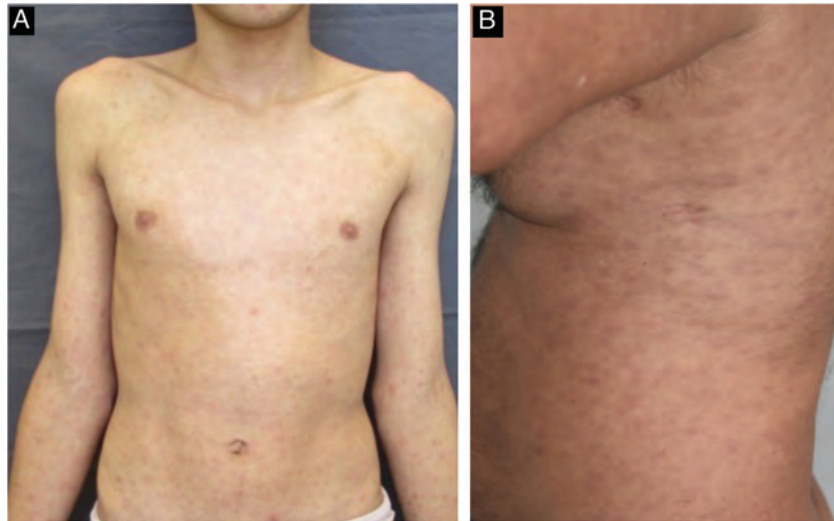


Figura 5 Pacientes com sífilis secundária. A- Quadro de roséola sifilítica; B- Exantema maculopapuloso no tronco.



Figura 6 Detalhe de lesão de paciente com sífilis secundária, apresentando o colarete de Biet.

siões e sejam comuns nas palmas das mãos ou plantas dos pés (fig. 7).^{22,26,31} Apesar da extensão das lesões, o prurido não é sintoma característico da doença; entretanto, estudos recentes indicam que essas lesões eruptivas podem estar associadas a esse sintoma, apresentando intensa proliferação eosinofílica no exame histopatológico.^{37,38}

Com a persistência das lesões cutâneas, ocorre regressão na área corpórea acometida, localizando-se em segmentos do tegumento, ao passo que as lesões elementares aumentam para nódulos e placas, podendo adquirir formatos corimbiformes (fig. 8).^{32,39,40} Nas regiões de dobras surgem lesões também nodulares e tumorais, denominadas condilomas planos (fig. 9), extremamente infectivas e que podem ser confundidas com condilomas acuminados causados pelo papilomavírus humano (HPV).^{31,34,41,42} Em pacientes melanodérmicos, as lesões faciais podem adquirir configurações anulares e circinadas, denominada sífilide elegante ou bonita (fig. 10).²⁶

As lesões mucosas também são comuns e características da sífilis secundária, ocorrendo em 30% a 40% dos pacientes. Manchas mucosas são erosões exsudativas, ovais, bem demarcadas e com bordas eritematosas, mais comumente se manifestando na língua e nos lábios; assim como o condiloma plano, essas lesões são altamente infectivas. Ocasionalmente, as erosões podem coalescer e assumir contorno linear, então denominadas "úlceras de trilha de lesma". Nas comissuras orais, as lesões podem aparecer como pápulas com erosões transversas, chamadas de "pápulas divididas" (fig. 11).^{22,34,43,44}



Figura 7 Acometimento palmoplantar da sífilis secundária: A- Pápulas e máculas eritematosas na região palmar, B- Lesões papulosas eritemato-violáceas na região plantar.



Figura 8 A e B- Pacientes com sífilis secundária apresentando lesões nodulares na região cervical; B- lesões com disposição em aspecto corimbiforme.



Figura 9 Condiloma plano perianal, manifestação clínica da sífilis secundária que faz diagnóstico diferencial com condiloma acuminado.

Durante o estágio secundário, além do acometimento da pele e mucosas pode ocorrer também alterações dos anexos cutâneos: os pelos (cabelos) e unhas. A queda de cabelo é também chamada de alopecia sífilítica (AS). Essa alopecia é classificada em sintomática, na qual ocorrem lesões no couro cabeludo associadas à queda capilar, e essencial, na qual ocorre apenas a queda dos pelos. Essa última é subdividida em três padrões: alopecia desigual, alopecia difusa e alopecia mista. A AS essencial tipo desigual é a mais comum, e é caracterizada pela presença de múltiplas placas de alopecia não cicatricial, sem inflamação ou descamação; é também chamada de “em roído de traça”, “*moth-eaten*” ou “em clareira” (fig. 12). Ela ocorre principalmente na região



Figura 10 Sífilide elegante perioral, manifestação clínica da sífilis secundária em paciente afrodescendente.

parieto-occipital, mas também pode surgir na barba, cílios, axilas, púbis, tronco e pernas. A AS essencial tipo difusa é causada por perda capilar tipo eflúvio telógeno (fig. 13), enquanto a AS essencial tipo mista é caracterizada por pequenas placas irregulares que se desenvolvem juntamente à alopecia difusa.^{45,46} Além dessas formas clínicas, alguns autores descrevem um quarto padrão da AS essencial: a tipo alopecia areata símile (fig. 13).²²

As alterações do aparelho ungueal são raras. As alterações da lâmina ungueal decorrem do envolvimento da matriz, apresentando fragilidade, divisão, fissura, corrosão, onicólise, linhas de Beau, onicomadese (fig. 14) e até perda da unha. O surgimento de processo inflamatório peri e/ou subungueal é representado principalmente pela paroníquia sífilítica, com eritema e edema nos tecidos periungueais.^{22,47}

A sífilis maligna, ou sífilis nódulo-ulcerativa, é tipicamente caracterizada pela presença de úlceras assimétricas ou placas necróticas redondas com crostas lamelares ou rupioides localizadas no couro cabeludo, rosto, tronco e extremidades. Podem ocorrer úlceras orais com sinais e sintomas sistêmicos; febre, cefaleia e linfadenopatia estão geralmente presentes. É mais frequente em pacientes com infecção por HIV e baixa contagem de linfócitos T CD4+, desnutridos, HSH, com sífilis prévia, diabetes *mellitus*, tuberculose e abuso de álcool.^{14,18,20,22}



Figura 11 Lesões de mucosa oral da sífilis secundária: A- erosões lineares na mucosa labial ('úlceras de trilha de lesma'); B- pápulas com erosões transversas na comissura labial ('pápulas divididas').

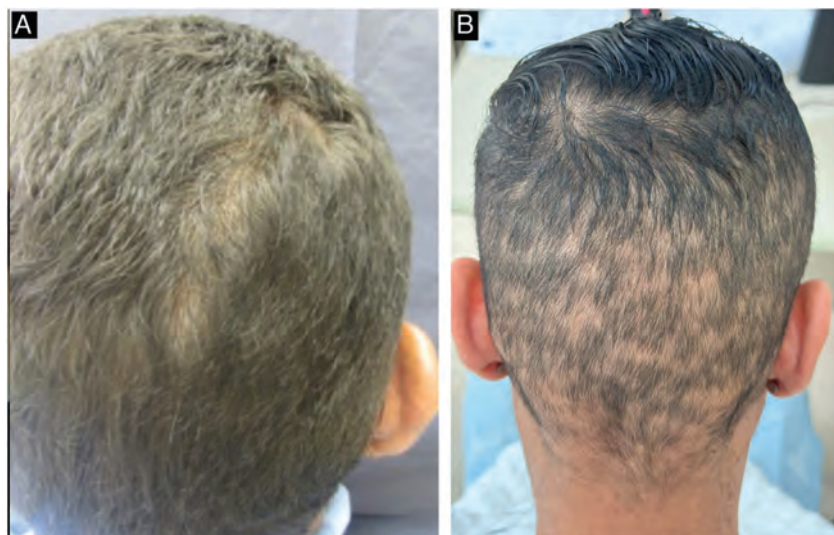


Figura 12 Manifestações da alopecia na sífilis secundária: A- aspecto 'roído de traça', B- aspecto de 'clareira'.

Além das manifestações cutâneas causadas diretamente pela infecção de *T. pallidum*, há relatos de reações cutâneas secundárias à bactéria, considerados quadros reacionais, mais comum durante o secundarismo sífilítico. Os casos descritos são mais frequentes nos pacientes com coinfeção pelo vírus do HIV, e variam de manifestações de síndrome de Sweet a eritema multiforme.^{16,48,49} São diagnosticados com a associação do quadro clínico à sorologia positiva para sífilis e exame histopatológico da lesão compatível com o aspecto reacional, sem evidência da bactéria pela reação de imuno-histoquímica. Diferentemente do quadro de Jarisch-Herxheimer, no qual ocorre exacerbação das lesões cutâneas após a instituição do tratamento, esses quadros reacionais surgem antes e melhoram após o tratamento.

As lesões de secundarismo tendem a regredir espontaneamente após quatro a 12 semanas. Em sua maioria, as lesões não deixam cicatrizes, porém pode ocorrer lesões de anetoder-

mia, relatadas mais comumente em pacientes com sorologia reagente para HIV.^{16,39}

Neurossífilis e sífilis ocular

A neurossífilis resulta da invasão treponêmica no sistema nervoso central (SNC), com número crescente de casos descritos em pacientes imunocompetentes e heterossexuais.¹³ A invasão das meninges pelo treponema é precoce, de 12 a 18 meses após a infecção, mas desaparece em 70% dos casos sem tratamento. Quando a infecção persiste, o que ocorre durante qualquer estágio da infecção, surge o quadro de neurossífilis, que pode ser sintomática ou assintomática.²⁶

Na neurossífilis assintomática, o paciente não apresenta manifestações clínicas, mas há evidência de infecção do SNC na análise do líquido (VDRL reagente, proteína ou contagem de leucócitos elevados).²²

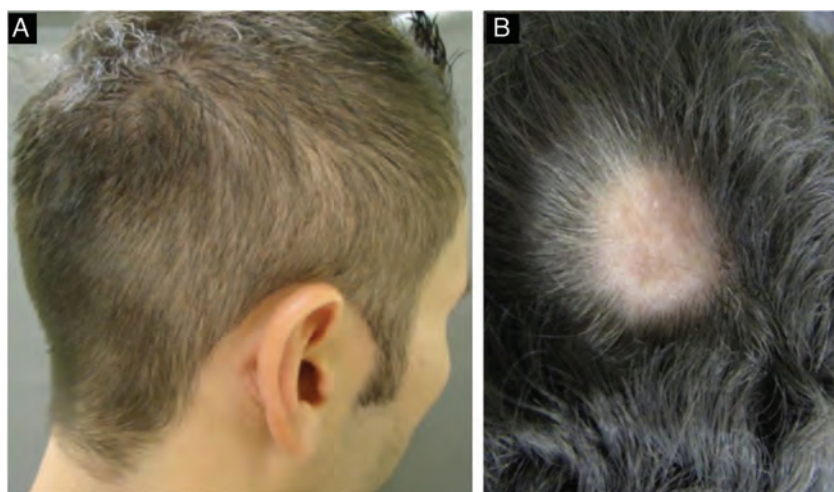


Figura 13 Manifestações da alopecia na sífilis secundária: A- alopecia essencial difusa; B- alopecia areata-símile.



Figura 14 A e B- Acometimento do aparato ungueal em paciente com sífilis secundária, caracterizada por onicomadese.

Na neurosífilis sintomática, o quadro clínico é geralmente inespecífico e pode se desenvolver a qualquer momento durante a história natural da doença. Em pacientes com coinfeção com o vírus HIV, geralmente ocorre curso mais fulminante, enquanto em indivíduos imunocompetentes a doença é mais insidiosa, com sintomas inespecíficos.^{13,22}

Os primeiros sintomas mais comuns de neurosífilis são sinais meníngeos leves, como cefaleia e náuseas. Podem ocorrer paralisias de nervos cranianos, com perda auditiva unilateral ou bilateral, com ou sem zumbido e nistagmo. A meningite pode causar febre, meningismo e fotofobia. Na sífilis meningovascular, a arterite causa infartos no cérebro ou na medula espinal. A pesquisa de neurosífilis recente deve ocorrer em portadores de sífilis com sinais neurológicos, oculares, imunossuprimidos ou que não reduzem os níveis e VDRL após tratamento.

A neurosífilis tardia sintomática, rara na era dos antibióticos, causa mais comumente paresia geral (também chamada de paresia geral do louco ou demência paralítica), que pode se manifestar com demência, convulsões e outras manifestações psiquiátricas. Pode ocorrer ainda *tabes dorsalis*, que pode se manifestar como dores fulminantes, incontinência urinária e

disfunção erétil, ataxia, pupila de Argyll-Robinson (reagem à acomodação/focagem, mas não à luz), perda de reflexos e sensação vibratória prejudicada.²² Em revisão de 137 artigos, relatando 286 pacientes com neurosífilis, apenas 10% apresentavam coinfeção com HIV. As apresentações clínicas mais relevantes foram paresia geral (49% dos casos), manifestadas por deficiência cognitiva e alterações psiquiátricas, seguido de meningite sífilítica (22%), sífilis meningovascular (11,5%), *tabes dorsalis* (11,5%), gomas parenquimatosas (3,5%) e epilepsia (2%).¹³

A sífilis ocular é considerada um tipo de neurosífilis. Enquanto a maioria dos quadros de meningite sífilítica é acompanhada do acometimento ocular, a sífilis ocular nem sempre é acompanhada de meningite sífilítica.^{13,50} Desse modo, a suspeita de sífilis ocular deve ser incluída em qualquer caso de inflamação ocular inexplicada. A doença pode ocorrer até seis semanas após a transmissão e ser a única característica de apresentação da sífilis sistêmica. Os achados mais comuns são panuveíte e uveíte posterior, mas o acometimento ocular pode se manifestar de várias maneiras, acometendo tanto o segmento anterior do olho (conjuntiva, córnea e esclera) quanto o segmento posterior (coroide e retina). Essas manifestações

raramente ocorrem no estágio primário, exceto como câncros duros localizados na pálpebra e conjuntiva. No início da sífilis secundária podem ocorrer ceratite, nódulos da íris, iridociclite, episclerite e esclerite, e mais tarde, no estágio secundário, coriorretinite e vitrite. No entanto, o comprometimento ocular é ainda mais frequente nos estágios tardio, latente e terciário da sífilis.^{50,51}

Sífilis latente

A sífilis latente ocorre quando os testes sorológicos estão positivos, porém não há evidência clínica de infecção. O período de até um ano após a contaminação é classificado como sífilis latente precoce, e a partir dessa data se inicia a sífilis latente tardia.⁵¹

O diagnóstico é feito, em geral, com base em situações nas quais são solicitados exames ao paciente sem sintomas clínicos, como parceiros sexuais ou contactantes de doente diagnosticado com sífilis, exames de rotina ou de triagem.

Com base nos estudos que acompanharam a evolução natural da sífilis, 1/3 dos pacientes que tiveram regressão das lesões de secundarismo obtém a cura clínica e sorológica, 1/3 evoluirá sem sintomatologia, mas mantendo as provas sorológicas não treponêmicas positivas, e o último terço terá evolução da doença à forma de sífilis terciária, anos a décadas após a infecção.^{52,53}

Sífilis terciária

A sífilis terciária é rara, podendo se manifestar com alterações mucocutâneas, cardíacas, oftalmológicas, neurológicas, esqueléticas ou gástricas.⁵⁴⁻⁵⁷ A incidência dessa fase da doença diminuiu drasticamente com o uso da penicilina no tratamento das fases iniciais.⁵⁸

A pele é o órgão mais acometido. A sífilis terciária cutânea é classificada em nodular e gomatoza; na primeira há acometimento dermoepidérmico, e na segunda, comprometimento hipodérmico.^{54,57} A forma nodular é geralmente assimétrica, de aspecto crônico, indolor e de crescimento lentamente progressivo. Os nódulos localizam-se geralmente na face, áreas interescapulares e extremidades. Essas lesões podem permanecer isoladas, coalescer formando placas ou tumores, distribuírem-se em padrão arciforme ou ulcerarem.^{54,58-61} A forma gomatoza apresenta-se como nódulos subcutâneos firmes e indolores, geralmente solitários, que posteriormente desenvolvem ulcerações e drenam materiais sólidos necróticos. São lesões destrutivas que podem invadir profundamente o tecido e o osso, cicatrizando com cicatrizes profundamente retraídas. Pelo acometimento não raro do sistema cardiovascular, em especial a aorta ascendente, recomenda-se investigação cardíaca adequada.^{13,22,54,58,62,63}

Sífilis no paciente vivendo com HIV

Sabe-se que a sífilis pode aumentar o risco de aquisição e transmissão do HIV, em duas a nove vezes, principalmente em decorrência das úlceras genitais. Em contrapartida, a infecção pelo HIV e a terapia antirretroviral (TARV) podem, além de facilitar a infecção pela diminuição da resposta imune mediada por células T, alterar a história natural e a apresentação clínica da sífilis.^{64,65}

Em pacientes vivendo com HIV, a sífilis pode apresentar manifestações clínicas concomitantes de dois estágios clínicos diferentes, além de haver maior predisposição à formação de lesões atípicas, maiores e mais profundas, podendo ser encontrados múltiplos câncros primários, maior número de lesões ulceradas e quadros de sífilis maligna precoce no secundarismo, manifestações sistêmicas como uveíte, aortite, encefalite, artrite, acometimento gástrico e hepático. É alto o índice de acometimento neurológico, e esse acometimento muitas vezes é precoce e assintomático.⁶⁶⁻⁶⁸

Diagnóstico

O diagnóstico da sífilis é clínico-laboratorial, e pode ser confirmado por vários métodos, como a pesquisa direta do treponema e pelas reações sorológicas (testes imunológicos), essas últimas as mais utilizadas na rotina laboratorial para auxílio ao diagnóstico. A pesquisa direta do treponema pode ser realizada pela microscopia de campo escuro (sensibilidade de 74% a 86%), imunofluorescência direta, testes rápidos, exame de material corado e histopatológico de biópsias teciduais. Esses exames são denominados exames diretos e são extremamente importantes para a confirmação do diagnóstico da sífilis.

Os exames diretos podem ser realizados nos casos sintomáticos de sífilis, mas na maioria dos casos são realizados na investigação de quadros com lesões cutâneas inespecíficas. A pesquisa de treponema em campo escuro, exame de material corado e histopatológico de biópsias teciduais são importantes para a confirmação do diagnóstico das fases sintomáticas da doença. No entanto, esses exames nem sempre estão disponíveis na maioria dos serviços de saúde. Os testes imunológicos podem ser utilizados tanto na fase sintomática quanto na assintomática (latência). Os testes imunológicos mais utilizados na prática clínica são os treponêmicos e não treponêmicos.

De acordo com o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis*, do Ministério da Saúde do Brasil, indivíduos assintomáticos com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente, sem registro de tratamento prévio, deve ser considerado portador de sífilis adquirida. Essa é uma recomendação operacional, uma vez que testes falso-reagentes podem ocorrer, tratamentos antimicrobianos para outras doenças podem também curar a sífilis, além do fato de poder haver resolução espontânea da treponematose não tratada. Da mesma maneira, indivíduos sintomáticos para sífilis, com pelo menos um teste reagente, treponêmico ou não, também são considerados casos de sífilis adquirida.¹⁹

Recomenda-se, sempre que possível, iniciar a investigação da doença por um teste treponêmico, preferencialmente o teste rápido (TR), e associar, na sequência, teste não treponêmico para aumentar o valor preditivo positivo do teste inicial. Deve-se ressaltar que os testes rápidos não estão presentes em todos os centros de saúde do país.

Testes imunológicos

Testes treponêmicos

Os testes treponêmicos detectam anticorpos específicos, produzidos durante a resposta imune inicial contra antígenos de

T. pallidum. Desse modo, são os primeiros a positivar e permanecem positivos, na maioria dos casos, pelo resto da vida, mesmo após o tratamento específico. Indivíduos já tratados, mas que apresentem quadro clínico epidemiológico sugestivo de sífilis, devem ser submetidos a teste não treponêmico para eventual novo tratamento.

Os testes de hemaglutinação, e aglutinação passiva (TPHA), o teste da imunofluorescência indireta (*fluorescent treponemal antibody* – absorption test - FTA-Abs), quimioluminescência, ensaio imunoenzimático indireto e TR são testes treponêmicos. Os TR utilizam principalmente a metodologia de imunocromatografia de fluxo lateral ou de plataforma de duplo percurso (DPP) e, de acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, encontram-se disponíveis em todas as unidades de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS).

Testes não treponêmicos

Os testes não treponêmicos tornam-se positivos após o reconhecimento imune do hospedeiro contra o treponema (ação dos anticorpos antitreponêmicos), quando ocorre a degradação da bactéria e liberação de componentes cardioli-pínicos de sua estrutura celular. Assim, esses testes detectam anticorpos não específicos anticardioli-pina para antígenos do *T. pallidum* e são importantes tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da resposta ao tratamento. O *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), RPR (do inglês, *Rapid Test Reagin*) e TRUST (*Toluidine Red Unheated Serum Test*) são exemplos desses testes.

Sempre que um teste não treponêmico é realizado, é importante que a amostra pura e diluída seja realizada, face ao fenômeno prozona.⁶⁹ No caso de reatividade do teste, a amostra deve ser diluída em fator dois de diluição, até a última diluição em que não haja mais reatividade no teste. O resultado dos testes reagentes deve ser expresso em títulos (1:2, 1:4, 1:8 etc.). Os testes não treponêmicos, apesar de inespecíficos, podem ser utilizados no diagnóstico (como primeiro teste ou teste complementar) e também no monitoramento da resposta ao tratamento e controle de cura. A queda adequada dos títulos é o indicativo de sucesso do tratamento.

O VDRL e RPR são testes úteis e baratos, mas inespecíficos; resultados falso-reagentes, ainda que raros, podem ocorrer. Anticorpos anticardioli-pinas podem estar presentes na hanseníase virchowiana, doença de Lyme, HTLV-1, malária, tuberculose e outras doenças em que ocorre a lise de células que contêm cardioli-pina em sua estrutura, como diversos de patógenos e da própria célula humana (tabela 1).⁷⁰ Em pacientes com quadro clínico suspeito de sífilis e testes inespecíficos com títulos baixos, deverão ser feitos testes treponêmicos, com alta especificidade, tais como TR, FTA-Abs, TPHA, MHA-TP ou outros. Caso não haja disponibilidade de um desses testes, é aconselhável que o paciente seja tratado como portador de sífilis.

A análise isolada de um único resultado de teste não treponêmico pode induzir a erros de diagnóstico e decisões terapêuticas inadequadas. Altos títulos em pacientes adequadamente tratados podem estar em queda, e baixos títulos podem ocorrer em três situações: infecção recente, estágios tardios da infecção (sífilis tardia), indivíduos tratados adequadamente, mas que ainda não negativaram ou não o farão (cicatrização sorológica). O termo cicatriz sorológica é utilizado nas situações em que o indivíduo, comprovadamente tratado, apresenta queda da titulação em duas diluições, mas ainda mostra reatividade nos testes. Nesses casos, os testes

Tabela 1 Situações que podem gerar resultados falso-reagentes nos testes não-treponêmicos

Situações que podem gerar resultados falso-reagentes transitórios	Situações que podem gerar resultados falso-reagentes permanentes
Após imunizações Após infarto do miocárdio	Uso de drogas injetáveis Doenças autoimunes (síndrome do anticorpo antifosfolípide e lúpus eritematoso sistêmico, outros)
Algumas doenças infecciosas febris (malária, hepatite, varicela, sarampo, mononucleose infecciosa, outros)	Infecção pelo HIV Hanseníase Hepatite crônica Idade avançada
Gravidez	

Fonte: Ministério da Saúde; 2021.⁷⁰

treponêmicos tendem a ser reagentes e os testes não treponêmicos quantitativos apresentam baixos títulos ($\leq 1:4$).

De modo geral, os testes imunológicos para sífilis, nas PVHIV, não apresentam alterações quando comparados aos realizados em indivíduos não coinfectados. No entanto, nas PVHIV pode ocorrer maior frequência de altas diluições, maior tempo para negatificação dos testes, bem como resultados falso-negativos.

Em pacientes não coinfectados com HIV, a taxa de falsos negativos varia de 1% a 2%, enquanto nos pacientes coinfectados pode chegar a 10%. Isso pode ocorrer pela incapacidade dos pacientes em desenvolver resposta imune com produção de anticorpos contra *T. pallidum*. Em relação aos testes não treponêmicos (VDRL), verifica-se ainda aumento de falsos-negativos relacionados ao efeito prozona. Esse efeito pode estar relacionado ao funcionamento anômalo das células B, levando a aumento da produção de anticorpos contra antígenos diversos.⁷¹

De acordo com o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos*, do Ministério da Saúde, no seguimento clínico das PVHIV, deve-se realizar, semestralmente ou após toda exposição sexual de risco, teste imunológico.⁷²

Pesquisa de treponema em campo escuro

A pesquisa de treponema em campo escuro é realizada por meio de amostras obtidas de lesões primárias ou secundárias de sífilis, em adultos ou em crianças. A coleta de material de lesões da cavidade oral não é recomendada face à presença de outras espiroquetas saprófitas, as quais podem resultar em falso-reagentes. O exame deve ser coletado a fresco do exsudato seroso da lesão, devendo-se evitar eritrócitos, outros organismos e restos de tecido. Imediatamente após a coleta da amostra, o material obtido é levado ao microscópio com condensador de campo escuro para a visualização de *T. pallidum*.

Para a identificação de *T. pallidum* por meio dessa técnica é importante observar sua morfologia, tamanho e movimentos típicos. A espiroqueta consiste em organismo fino (0,10 a

0,18 μm de largura), com 6 a 20 μm de comprimento e oito a 14 espirais regulares. *Treponema pallidum* move-se rapidamente, e é possível identificar movimentos de alongamento e encurtamento; ele gira relativamente devagar ao redor do seu eixo longitudinal, além de realizar flexões sincopadas e torções em sua região central. Na microscopia de campo escuro, as espiroquetas aparecem na forma de corpos espiralados brilhantes e brancos, iluminadas contra um fundo negro.⁷⁰

Exame de material corado

A coleta de amostra para esse exame deve ser realizada da mesma maneira que a amostra para o exame direto a fresco. Os métodos disponíveis são:

- Método Fontana-Tribondeau: deixa-se secar o esfregaço da amostra na lâmina e depois é realizada a coloração com nitrato de prata, o qual impregnará a parede celular do treponema, permitindo assim a visualização do parasita ao microscópio;
- Método de Burri: essa técnica é realizada com tinta da China (nanquim);
- Método de coloração pelo Giemsa: *T. pallidum* é corado de modo tênue (palidamente); é difícil a observação das espiroquetas;
- Método de Levaduti: utiliza a prata em cortes histológicos.

A sensibilidade do exame de material corado é inferior à pesquisa do treponema em campo escuro.⁷⁰

Punção liquórica

A punção liquórica está indicada em situações de suspeita de neurosífilis, e é recomendada em situações específicas do diagnóstico da sífilis e seguimento do paciente após instituído o tratamento. É válido reforçar que a análise do líquido deve conter a pesquisa de citologia, perfil bioquímico e VDRL no material.

Indica-se punção lombar para a pesquisa de neurosífilis nos seguintes casos: presença de sintomas neurológicos ou oftalmológicos, em caso de evidência de sífilis terciária ativa e após falha ao tratamento clínico sem reexposição sexual. Para PVHIV, a punção lombar está indicada após falha ao tratamento, independentemente da história sexual.

Já no caso de seguimento do paciente tratado inicialmente sem neurosífilis, recomenda-se o procedimento quando há suspeita de falha terapêutica, ou seja, falha da queda do teste não treponêmico nos retornos ambulatoriais de seguimento sorológico. Também está indicada a punção nos pacientes diagnosticados com neurosífilis para o seguimento laboratorial de sua infecção, com exame realizado de seis em seis meses. Pacientes tratados que não apresentarem redução esperada dos títulos de VDRL devem ser investigados com punção liquórica sobre a possibilidade de neurosífilis.

Apesar de não constar como critério pelo Ministério da Saúde, alguns autores indicam o exame a todos os pacientes coinfectados com sífilis e HIV, independentemente do estágio clínico, que apresentem pelo menos um dos seguintes critérios:⁷²

- Sinais ou sintomas neurológicos ou oftalmológicos;

- Evidência de sífilis terciária ativa (aortite, gomas sífilíticas, entre outros);
- Após falha do tratamento clínico.

Tratamento

A penicilina tem sido a base do tratamento da sífilis desde que se tornou amplamente disponível no final dos anos 1940. A resistência de *T. pallidum* à penicilina nunca foi relatada, e como essa bactéria divide-se mais lentamente que as demais, é necessário manter os níveis de penicilina no sangue acima da concentração inibitória mínima por pelo menos 10 dias, o que é atingido com a administração de uma única injeção intramuscular de penicilina G benzatina de ação prolongada.

Sífilis primária, secundária e latente recente

O antibiótico de primeira linha é a penicilina G benzatina, na dose total de 2.400.000 UI, por via intramuscular, em dose única – faz-se 1.200.000 UI em cada glúteo. A doxiciclina, 100mg, por via oral, duas vezes por dia, durante 15 dias, pode ser empregada como fármaco alternativo (exceto em gestantes).

Sífilis terciária e latente tardia

Administra-se penicilina G benzatina, na dose de 2.400.000 UI, por via intramuscular, uma vez por semana, durante três semanas, totalizando 7.200.000 UI. O fármaco alternativo é a doxiciclina, 100mg, por via oral, duas vezes ao dia, durante 30 dias (exceto em gestantes). Para as gestantes comprovadamente alérgicas à penicilina, recomenda-se a dessensibilização, em serviço terciário, de acordo com protocolos existentes.

Indivíduos com diagnóstico confirmado de sífilis cuja duração da doença não possa ser determinada devem ser tratados como portadores de sífilis latente tardia.

Neurosífilis e sífilis ocular

Uma vez que a penicilina G benzatina não tem capacidade de transpor a barreira hematoencefálica, o tratamento da neurosífilis é hospitalar, com penicilina cristalina, 18.000.000-24.000.000 UI, por dia, por via endovenosa, administrada em doses de 3.000.000-4.000.000UI, de 4 em 4 horas, durante 14 dias. A ceftriaxona, 2g, por via endovenosa, uma vez ao dia, pode ser empregada, como alternativa, durante 10 a 14 dias.

Crianças

Fase recente: penicilina G benzatina, 50.000 UI/kg, por via intramuscular, em dose única.

Fase tardia: 50.000 UI/kg de peso, por via intramuscular, uma vez por semana, durante três semanas.⁷³

De acordo com o Ministério da Saúde, face ao cenário epidemiológico atual, recomenda-se tratamento imediato com benzilpenicilina benzatina após apenas um teste reagente para sífilis (teste treponêmico ou teste não treponêmico) para as seguintes situações (independentemente da presença de sinais e sintomas de sífilis): gestantes, vítimas de violência sexual,

indivíduos com chance de perda de seguimento, indivíduos com sinais e/ou sintomas de sífilis primária ou secundária ou indivíduos sem diagnóstico prévio de sífilis.

Pessoas vivendo com HIV

Em PVHIV, o tratamento deve ser realizado de modo semelhante ao de indivíduos não coinfectados. Até o momento, no Brasil, não há evidências de resistência de *T. pallidum* à penicilina benzatina.

Em PVHIV com sífilis precoce, pode haver risco aumentado de complicações neurológicas e taxas mais altas de resposta sorológica inadequada após uso dos regimes recomendados. Embora existam poucos dados, nenhum regime de tratamento para sífilis demonstrou ser mais eficaz na prevenção da neurosífilis, em PVHIV, do que os regimes de sífilis recomendados para a população geral.⁷⁴

O acompanhamento cuidadoso após a terapia é essencial, e o uso de terapia antirretroviral, conforme as diretrizes atuais do HIV, pode melhorar os resultados clínicos entre pessoas coinfectadas com HIV e sífilis. Diferenças na resposta ao tratamento de pacientes coinfectados HIV-sífilis podem não se aplicar àquelas com supressão virológica do HIV.⁷⁴

Reação de Jarisch-Herxheimer

A reação de Jarisch-Herxheimer é caracterizada pela exacerbação das lesões cutâneas preexistentes, associadas à dor ou prurido, mal-estar geral, febre, calafrios, cefaleia e artralgia. Esse quadro clínico é decorrente da destruição maciça de treponemas com o tratamento instituído, o que provoca, no hospedeiro, tempestade de antígenos que induzem resposta inflamatória nas mesmas proporções. Assim, é mais comum no tratamento das formas de secundarismo, principalmente com altos títulos de testes não treponêmicos, e pode ocorrer durante as 24 horas após a primeira dose de penicilina. Esse quadro regride espontaneamente, em geral, em 24 a 48 horas. Se necessário, analgésicos podem ser empregados.⁷⁵

O principal diagnóstico diferencial é a alergia à penicilina benzatina. No entanto, esse quadro é raro e, geralmente, caracterizado pela presença de lesões urticariformes.

Monitoramento após o tratamento

Os testes não treponêmicos são importantes no controle de cura dos pacientes, devendo ser realizados três, seis e 12 meses após o tratamento.

Considera-se resposta imunológica adequada ao tratamento a diminuição da titulação em duas diluições dos testes não treponêmicos em até seis meses, em indivíduos com sífilis recente, e duas diluições até 12 meses nos casos de sífilis tardia.⁷⁶ Pode ocorrer sororreversão (teste não treponêmico não reagente) ou evolução para cicatriz sorológica. A negatificação dos testes treponêmicos não é esperada após a cura do paciente.

O monitoramento dos pacientes após o término do tratamento para sífilis, incluindo PVHIV, deve ser realizado com teste não treponêmico, preferencialmente com mesmo método diagnóstico, a cada três meses até o 12º mês do seguimento do paciente, e a cada seis meses até o 24º mês nos pacientes cujos exames não negativaram. Em gestantes, o teste deve ser realizado mensalmente.

Ações de controle

Um dos pilares das ações de controle da sífilis adquirida é o contínuo estímulo à realização de atividades educacionais sobre todas as IST, incentivando a prevenção das mesmas com o uso de preservativos. O diagnóstico precoce da doença deve ser incentivado por meio da ampliação da oferta de TR na rede pública. É importante, ainda, que haja treinamento contínuo dos profissionais de saúde, principalmente os que atuam na atenção básica, para o precoce diagnóstico, correto tratamento, adequado seguimento e notificação dos casos de sífilis.⁷⁷

A avaliação e o tratamento das parcerias sexuais é crucial para interromper a cadeia de transmissão da sífilis. Para as parcerias que referem exposição à pessoa com sífilis, em até 90 dias, recomenda-se oferta de tratamento presuntivo a esses parceiros sexuais (independentemente do estágio clínico ou sinais e sintomas), com dose única de benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular (1,2 milhão UI em cada glúteo).

Além da promoção do sexo seguro com base no uso de preservativo, outras medidas de prevenção são importantes e complementares para a prática sexual segura, como imunização para hepatites B, C e HPV; conhecimento do *status* sorológico par a HIV da(s) parceria(s) sexual(is); testagem regular para HIV e outras ISTs; testagem de todas as PVHIV; realização de exames preventivos de câncer de colo de útero; realização de profilaxia de pré-exposição (quando indicada); acesso à anticoncepção e concepção e realização de profilaxia pós-exposição (quando indicada).⁷⁰

Deve-se salientar que, na suspeita diagnóstica de sífilis ou mesmo referência a contato sexual desprotegido, indica-se a testagem não só da treponematose, mas também das demais ISTs detectáveis, como HIV, hepatites e HTLV, nas áreas endêmicas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Carolina Talhari: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Kaique Arriel: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

Marcio Soares Serra: Aprovação final da versão final do manuscrito; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante.

John Verrinder Veasey: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de

casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Crosby AW Jr. The early history of syphilis: a reappraisal. *Am Anthropol.* 1969;71:218–27.
- Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life.* 2014;7:4–10.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico. Sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. [Acesso em 25 ago. 2024] Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out.2023/view>>.
- Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. Syphilis Surveillance Supplemental Slides, 2018–2022. [acesso 28 Aug 2024]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services. Disponível em: <https://www.cdc.gov/sti-statistics/syphilis-supplement/index.html>
- Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, Price B, Roth NJ, Willcox J, et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA.* 2019;321:1380–90.
- Azarnoosh M, Johansen IS, Martin-Iguacel R. Incidence of sexually transmitted infections after initiating HIV pre-exposure prophylaxis among MSM in Southern Denmark. *Am J Mens Health.* 2021;15, 15579883211018917.
- Wu Y, Zhu W, Sun C, Yue X, Zheng M, Fu G, et al. Prevalence of syphilis among people living with HIV and its implication for enhanced coinfection monitoring and management in China: a meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1002342.
- Simões LA, Mendes JC, Silveira MR, Costa AMG, da, Lula MD, Ceccato MDGB. Factors associated with HIV/syphilis co-infection initiating of antiretroviral therapy. *Rev Saúde Pública.* 2022;56:59.
- Öztürk S. Syphilis co-infection in individuals living with HIV: data from tertiary hospitals. *Klinik Derg.* 2023;36:70–4.
- Radolf JD, Deka RK, Anand A, Šmajš D, Norgard MV, Yang XF. *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:744–59.
- Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17073.
- Finger E. [Diagnosis of syphilitic initial sclerosis and localized contagious helicosis]. *Arch Dermatol Res.* 1885;17:439–506.
- Drago F, Merlo G, Ciccarese G, Agnoletti AF, Cozzani E, Rebora A, et al. Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1886–900.
- Fröhler C, Koerner R, von Müller L, Vogt T, Müller CS. Lues maligna in a patient with unknown HIV infection. *BMJ Case Rep.* 2011, bcr0520114221.
- Sardinha JC, Lima LL, Heibel M, Schettini A, Talhari S, Talhari C. Atypical manifestations of recent syphilis: study of 19 cases. *An Bras Dermatol.* 2020;95:589–93.
- Escanilla C, Goldman Y, Bobadilla F, Segovia L. Sweet syndrome associated with secondary nodular syphilis in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol.* 2021;96:319–23.
- Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.* 2004;18:2075–9.
- Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1222–8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis – IST. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [Acesso em 28 ago. 2024] Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo.clinico.atencao.integral.ist.pdf>>.
- Barros D'Elia Zanella LGFA, Facchini Lellis R, Khoury Z, Keiko Matsuka Oyafuso L, Figueiredo-Mello C. Rupoid lesions, PLEVA and superposition phenomenon in malignant syphilis: two case reports in HIV-infected patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e91–2.
- Eccleston K, Collins L, Higgins SP. Primary syphilis. *Int J STD AIDS.* 2008;19:145–51.
- Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1–14.
- Watts PJ, Greenberg HL, Khachemoune A. Unusual primary syphilis: presentation of a likely case with a review of the stages of acquired syphilis, its differential diagnoses, management, and current recommendations. *Int J Dermatol.* 2016;55:714–28.
- Veasey JV, Munhoz SD, Francisco LRM. Natural history of primary syphilis: clinical and serological aspects of chancre concurrent with Follmann's balanitis. DST [Internet]. 22 fev 2022 [Acesso em 05 dez. 2024] Disponível em: <<https://www.bjstd.org/revista/article/view/1167>>.
- Katz KA. Dory flop sign of syphilis. *Arch Dermatol.* 2010;146:572.
- Avelleira JCR, Bottino G. Syphilis: diagnosis, treatment and control. *An Bras Dermatol.* 2006;81:111–26.
- Platsidaki E, Tsimbos I, Vassil P, Tzanetakou V, Rigopoulos D, Kontochristopoulos G. Syphilitic balanitis of Follmann: two case reports. *Int J Dermatol.* 2019;58:e55–7.
- Mainetti C, Scolari F, Lautenschlager S. The clinical spectrum of syphilitic balanitis of Follmann: report of five cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1810–3.
- Oanță A, Irimie M. Syphilitic balanitis of Follmann. *Int J Dermatol.* 2014;53:830–1.
- de Oliveira D, Rosa LD, Perez Serrão BB, Rodrigues de Oliveira JB, da Paz APC, da Silva RS, et al. Rollet's mixed chancre in Brazilian pregnant women: an unusual case report. *Int J Infect Dis.* 2020;91:57–9.
- Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:205–16.
- Veasey JV, Lellis RF, Boin MF, Porto PL, Chen JC. Papulonodular secondary syphilis: a rare clinic presentation confirmed by serologic and histologic exams. *An Bras Dermatol.* 2016;91:205–7.
- Gupta SK, Bhattacharya A, Singh R, Agarwal VK. Syphilis d'emblee. *Indian J Dermatol.* 2012;57:296–8.
- Mullooly C, Higgins SP. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD AIDS.* 2010;21:537–45.
- Oliveira EVL, Rocha-Filho JA, Monteiro AA, Pozzetti EMO, Antonio JR. Secondary syphilis with pulmonary involvement. *An Bras Dermatol.* 2007;82:163–7.
- Guimarães TF, Novis CF, Bottino CB, D'Acari AM, Lima RB, Martins CJ. Gastric syphilis - case report. *An Bras Dermatol.* 2016;91:670–2.






37. Park JH, Kim YC. Secondary syphilis with numerous eosinophils. *J Cutan Pathol*. 2013;40:1063–4.
38. Rovira-López R, Bertolin-Colilla M, Martín-Ezquerro G, Pujol RM. Pruritic nodular secondary syphilis in a 61-year-old man with HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2017;28:732–4.
39. Veasey JV, Lellis RF, Porto RL, Mattei GM. Anetoderma due to secondary syphilis: report of two cases and discussion of the histopathological findings. *Int J STD AIDS*. 2017;28:1456–60.
40. Veasey JV, Salem LAN, Santos FHY. Corymbiform syphilis associated with three other sexually transmitted infections. *An Bras Dermatol*. 2018;93:129–32.
41. Bruins FG, van Deudekom FJ, de Vries HJ. Syphilitic condylomata lata mimicking anogenital warts. *BMJ*. 2015;350:h1259.
42. Staples CG, Henderson D, Tsongalis GJ, Fernandez M, Krejci-Manwaring J. Condylomata of the pannus in 3 obese patients: a new location for a common disease. *Arch Dermatol*. 2010;146:572–4.
43. de Andrade RS, de Freitas EM, Rocha BA, Gusmão ES, Filho MR, Júnior HM. Oral findings in secondary syphilis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23:e138–43.
44. Leão JC, Gueiros LA, Porter SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics*. 2006;61:161–6.
45. Bomfim ICC, Ianhez M, Miot HA. Dermatoscopic findings of syphilitic alopecia. *An Bras Dermatol*. 2020;95:518–20.
46. Doche I, Hordinsky MK, Valente NYS, Romiti R, Tosti A. Syphilitic alopecia: case reports and trichoscopic findings. *Skin Appendage Disord*. 2017;3:222–4.
47. Noriega L, Gioia Di Chiacchio N, Cury Rezende F, Di Chiacchio N. Periungual lesion due to secondary syphilis. *Skin Appendage Disord*. 2017;2:116–9.
48. Chiang MC, Chiang FC, Chang YT, Chen TL, Fung CP. Erythema multiforme caused by *Treponema pallidum* in a young patient with human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol*. 2010;48:2640–2.
49. Zanella LGD, Sampaio EF, Lellis RF. Erythema multiforme triggered by *Treponema pallidum* infection in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS*. 2018;29:99–102.
50. Woolston SL, Dhanireddy S, Marrazzo J. Ocular syphilis: a clinical review. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18:36.
51. Dutta Majumder P, Chen EJ, Shah J, Ching Wen Ho D, Biswas J, See Yin L, et al. Ocular syphilis: an update. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27:117–25.
52. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB Jr. The Tuskegee study of untreated syphilis; the 30th year of observation. *Arch Intern Med*. 1964;114:792–8.
53. Gjertland T. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1955;35:3–368. Annex I-LVI.
54. Bittencourt MJS, Brito AC, Nascimento BAM, Carvalho AH, Drago MG. Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol*. 2016;91:528–30.
55. Gugssa SA, Johnston JC. Syphilitic aortic aneurysm with spastic paraparesis: a novel presentation and review of the literature. *J Neurol Sci*. 2012;323:241–4.
56. Tomey MI, Murthy VL, Beckman JA. Giant syphilitic aortic aneurysm: a case report and review of the literature. *Vasc Med*. 2011;16:360–4.
57. Viens NA, Watters TS, Vinson EN, Brigman BE. Case report: neuropathic arthropathy of the hip as a sequela of undiagnosed tertiary syphilis. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:3126–31.
58. Bekkali N, Oumakhir S, Marcil T, Ghfir M, Sedrati O. An annular patch of the scalp reveals tertiary syphilis. *Int J Dermatol*. 2014;53:e185–7.
59. Benzaquen M, Horreau C, Koeppl MC, Berbis P. A pseudotumoral facial mass revealing tertiary syphilis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:714–6.
60. Jorge LM, da Costa Nery JA, Bernardes Filho F. Tertiary syphilis: tubero-serpiginous and tubero-ulcerous syphilids. *Braz J Infect Dis*. 2016;20:308–9.
61. Wu SJ, Nguyen EQ, Nielsen TA, Pellegrini AE. Nodular tertiary syphilis mimicking granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:378–80.
62. Moon J, Yu DA, Yoon HS, Cho S, Park HS. Syphilitic gumma: a rare form of cutaneous tertiary syphilis. *Ann Dermatol*. 2018;30:749–51.
63. Charlton OA, Puri P, Davey L, Weatherall C, Konecny P. Rapid progression to gummatous tertiary syphilis in a patient with HIV. *Australas J Dermatol*. 2019;60:e48–50.
64. Funnyé AS, Akhtar AJ. Syphilis and human immunodeficiency virus co-infection. *J Natl Med Assoc*. 2003;95:363–82.
65. Vasconcelos MS, Silva DS, Peixoto IB. HIV and Syphilis coinfection: major clinical complications and laboratory diagnosis coinfection. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*. 2021;53:15–20.
66. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:456–66.
67. Pasoni LF, de Menezes JA, Ribeiro SR, Sampaio EC. Lues maligna in an HIV-infected patient. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38:181–4.
68. Romero-Jiménez MJ, Suárez Lozano I, Fajardo Picó JM, Barón Franco B. [Malignant syphilis in patient with human immunodeficiency virus (HIV): case report and literature review]. *An Med Interna*. 2003;20:373–6.
69. Jurado RL, Campbell J, Martin PD. Prozone phenomenon in secondary syphilis. Has its time arrived? *Arch Intern Med*. 1993;153:2496–8.
70. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual técnico para o diagnóstico da sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [Acesso em 06 jun. 2022] Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/manual-tecnico-para-o-diagnostico-da-sifilis>>.
71. Awake P, Angadi K, Sen S, Bhadange P. Prozone phenomenon in secondary syphilis with HIV co-infection: two cases. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2022;43:183–5.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. [Acesso em 06 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/pcdts/2013/hiv-aids/pcdt_manejo_adulto_12_2018_web.pdf/view>.
73. Heston S, Arnold S. Syphilis in children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:129–44.
74. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. [Acesso em 18 jun. 2024] Disponível em: <<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis-hiv.htm>>.
75. Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of Spirochetal infections: a review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96:46–52.
76. Zhang RL, Wang QQ, Zhang JP, Yang LJ. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* and associated factors of serofast status in early syphilis patients: identified novel genotype and cytokine marker. *PLoS One*. 2017;12:e0175477.
77. Brasil. Ministério da Saúde. Agenda de ações estratégicas para redução da sífilis no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [Acesso em 06 jun. 2022] Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/agenda-de-acoes-estrategicas-para-reducao-da-sifilis-no-brasil>>.



ARTIGO ORIGINAL

Características clínico-histológicas e manejo terapêutico do melanoma cutâneo primário em pacientes idosos^{☆,☆☆}



Juan-Manuel Morón-Ocaña ^{a,*}, Isabel-María Coronel-Pérez ^a,
Ana-Isabel Lorente-Lavirgen ^a, Carmen-Victoria Almeida-González ^b
e Amalia Pérez-Gil ^a

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilha, Espanha

^b Unidade de Estatística e Metodologia de Pesquisa, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilha, Espanha

Recebido em 26 de maio de 2024; aceito em 16 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Idoso;
Melanoma;
Terapêutica

Resumo

Fundamentos: A expectativa de vida está aumentando em países desenvolvidos. O impacto da idade nas características do melanoma não é claro, mas parece que os melanomas em idosos têm características distintas que afetam o tratamento e os resultados.

Objetivos: Comparar as características clínicas e histopatológicas do melanoma e o tratamento entre pacientes idosos e mais jovens.

Métodos: Estudo retrospectivo de base populacional que analisou casos de melanoma observados entre 2007 e 2022, realizado na área de saúde do sul de Sevilha (Espanha). Os pacientes foram divididos em duas faixas etárias: < 65 e ≥ 65. Os dados foram coletados de históricos clínicos.

Resultados: Entre 431 melanomas cutâneos primários, 33% ocorreram em pacientes ≥ 65 anos. Pacientes idosos apresentaram mais melanomas de cabeça e pescoço (37,8% vs. 14,9%; $p < 0,001$), lesões maiores (1,3 vs. 0,9 cm; $p < 0,001$), mais melanomas ulcerados (17,8% vs. 8,8%; $p < 0,012$) e maior espessura de Breslow (1,03 vs. 0,65 mm; $p < 0,01$) do que pacientes mais jovens. Não foram encontradas diferenças no número de mitoses ou grau de invasão na histopatologia. Estágio 0 e estágios mais avançados (II/III/IV) foram observados com mais frequência em pacientes ≥ 65 anos (29,3% vs. 23% e 27,1% vs. 15,7%; $p < 0,001$, respectivamente). Menos excisões amplas (28,4% vs. 5,6%; $p < 0,001$), biópsia de linfonodo sentinela (17,6% vs. 2,4%; $p < 0,001$) e terapia adjuvante (11,9% vs. 2,1%; $p < 0,001$) foram realizadas em pacientes ≥ 65 anos.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.017>

☆ Como citar este artigo: Moron-Ocaña JM, Coronel-Pérez IM, Lorente-Lavirgen AI, Almedia-González CV, Pérez-Gil A. Clinical-histopathological characteristics and therapeutic management of primary cutaneous melanoma in elderly patients. An Bras Dermatol. 2025;100:422–8.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilha, Espanha e Unidade de Estatística e Metodologia de Pesquisa, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilha, Espanha.

* Autor para correspondência.

E-mail: juamoroca@gmail.co (J. Morón-Ocaña).

2666-2752/© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Limitações do estudo: O estudo foi retrospectivo, cobrindo principalmente os últimos 10 anos, com dados mais antigos ausentes. Os principais fatores de risco, como número de nevos e histórico familiar de melanoma, não foram coletados.

Conclusões: Melanomas em idosos foram diagnosticados com maior frequência em estágios iniciais e avançados, apesar de terem características prognósticas piores em comparação com pessoas mais jovens.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

À medida que a população continua a envelhecer, o sistema de saúde enfrentará a perspectiva de cuidar de número crescente de idosos com diagnóstico de câncer. Em 2019, mais de 1/5 (20,3%) da população da União Europeia (UE) tinha 65 anos ou mais. As projeções indicam que a porcentagem de pessoas com 80 anos ou mais na população da UE se multiplicará por 2,5 entre 2019 e 2100, de 5,8% para 14,6%.¹

Embora a incidência e a mortalidade do câncer sejam geralmente maiores nas faixas etárias mais avançadas, poucos estudos abordaram primariamente pacientes idosos com melanoma. A incidência de melanoma e a mortalidade relacionada têm aumentado constantemente desde 1970 na maioria dos países desenvolvidos.² Nos Estados Unidos, mais de 40% dos melanomas são diagnosticados em pacientes com mais de 65 anos.³

Na Espanha, as taxas de incidência foram estimadas em 16 por 100.000 em 2022. Por idade, os dados indicam que o grupo que tem maior incidência é o de ≥ 65 anos, com 44% dos casos, seguido pelo grupo de 45 a 64 anos, com 39%, e, por fim, o de 0 a 44 anos, com 17%.⁴

Embora seja esperado que o número de casos de melanoma entre idosos (> 65 anos) aumente em decorrência do envelhecimento da população, a influência da idade nas características e no resultado do melanoma não é clara. Na literatura internacional, os fatores clássicos associados a pior prognóstico em pacientes mais idosos são o subtipo nodular, tumores com maior espessura de Breslow, maior índice mitótico e estágios mais avançados ao diagnóstico.^{5–9}

Os cânceres na população idosa, incluindo o melanoma, têm características que os distinguem dos cânceres em coortes mais jovens e potencialmente afetam o tratamento e a evolução desses pacientes. O presente estudo avaliou até que ponto as características clínicas e histopatológicas dos melanomas cutâneos primários e seu manejo terapêutico diferiram em pacientes mais velhos (≥ 65) em comparação com os mais jovens (< 65).

Métodos

População do estudo

O estudo foi realizado com pessoas atendidas no Hospital Universitário Valme, que fornece assistência médica a uma população de cerca de 500.000 habitantes na área sul de Sevilha (Espanha). O estudo incluiu pacientes com mais de 18 anos que foram diagnosticados com melanoma cutâneo primário nos últimos 15 anos e ainda estão sendo acompanhados na unidade de Dermatologia Oncológica do Hospital

Valme. Pacientes com menos de 18 anos e aqueles com melanoma em mucosa, ocular, em linfonodo ou melanoma de sítio primário desconhecido foram excluídos.

Coleta de dados

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Valme em Sevilha (código 1765-N-22). Dois grupos foram estabelecidos no estudo de acordo com a idade. Pacientes idosos foram definidos como indivíduos com 65 anos ou mais e foram comparados àqueles com menos de 65 anos (o grupo mais jovem) para cada variável do estudo.

Os seguintes dados foram coletados para cada paciente: idade ao diagnóstico do primeiro/único melanoma, gênero, área de residência (urbana vs. rural), exposição ao sol (ocupacional vs. recreacional), queimadura solar (alguma vez vs. nunca), uso de cabines UV (alguma vez vs. nunca) e fototipo (I a VI).

Os seguintes dados foram coletados para cada melanoma: idade ao diagnóstico, localização anatômica (cabeça e pescoço, tronco, extremidades superiores e extremidades inferiores), tamanho da lesão (cm), subtipo histopatológico (incluindo melanoma extensivo superficial [MES], melanoma nodular [MN], melanoma tipo lentigo maligno [MLL], melanoma lentiginoso acral [MLA], outros subtipos e melanomas não classificados), espessura de Breslow (mm), ulceração (sim vs. não), mitoses (número), invasão histopatológica (sim vs. não) e lesão melanocítica associada (sim vs. não).

Os dados do tratamento inicial foram classificados como biópsia excisional (indicada e realizada vs. indicada e não realizada), excisão com margem definitiva (indicada e realizada vs. indicada e não realizada), biópsia seletiva de linfonodo sentinela (BLS) (indicada e realizada vs. indicada e não realizada vs. não indicada), e terapias adjuvantes (indicada e recebida vs. indicada e não realizada vs. não indicada). O estadiamento foi classificado como estágio 0, I, II e III/IV.

Análise estatística

Variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvios-padrão ou como medianas e quartis no caso de distribuições assimétricas. Variáveis qualitativas foram descritas como números e porcentagens.

Diferentes contrastes de hipóteses foram aplicados dependendo das variáveis em jogo. Comparações entre os grupos idosos e mais jovens foram realizadas usando o teste Qui-quadrado, métodos de Monte Carlo não assintóticos, teste U de Mann-Whitney, modelo Anova ou o teste de Kruskal-Wallis, conforme apropriado; $p < 0,05$ foi

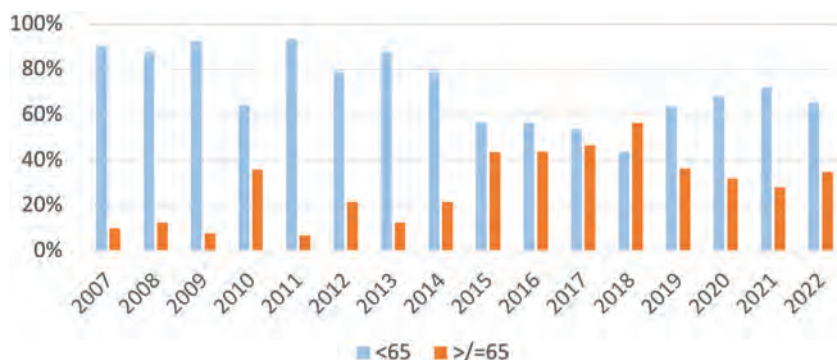


Figura 1 Evolução da incidência de melanoma entre 2007-2022 em idosos.

considerado estatisticamente significativo. Em casos de significância, intervalos de confiança de 95% foram calculados para as estimativas de média e prevalência. As análises estatísticas foram realizadas usando o *software* estatístico IBM SPSS 28.0.

Resultados

Foi incluído no estudo um total de 399 pacientes com melanoma cutâneo, e analisados 431 melanomas cutâneos primários. Entre 2007 e 2022, 33% dos pacientes com melanoma cutâneo primário tinham mais de 65 anos. O número de melanomas primários diagnosticados em pessoas com mais de 65 anos tem aumentado cerca de 10% entre 2007 e 2009 para uma média de 35% nos últimos anos (fig. 1).

Características dos pacientes

A mediana de idade do primeiro/único melanoma primário nos grupos idosos e mais jovens foi de 74 (IIQ = 69,75-78,25) e 48 (IIQ = 37-55,5), respectivamente, com diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Diferenças significantes também foram observadas para queimaduras solares (29,6% vs. 70,4%; $p < 0,001$) e uso de cabines UV (1% vs. 14,2%; $p < 0,001$). Não foram observadas diferenças significantes para gênero, área de residência, exposição solar e fototipo (tabela 1).

Características dos melanomas

A mediana de idade do diagnóstico de melanoma nos grupos idosos e mais jovens foi de 74 (IIQ = 70-78) e 48 (IIQ = 37,55-75). Os melanomas localizados na cabeça e pescoço foram mais frequentes em pessoas com mais de 65 anos (37,8% vs. 14,9%; $p < 0,001$). Embora o subtipo histopatológico mais frequente tenha sido o MES, sua frequência diminuiu consideravelmente em relação àqueles com menos de 65 anos (43,4% vs. 74,7%; $p < 0,001$). Houve aumento de MLL (35% vs. 8,7%; $p < 0,001$) e MN (14% vs. 9,4%; $p < 0,001$) em pacientes idosos. Aqueles com mais de 65 anos apresentaram melanomas maiores (mediana de 1,3 cm [IIQ = 1-2] vs. mediana de 0,9 cm [IIQ = 0,6-1,3]; $p < 0,001$), maior Índice de Breslow (mediana de 1,03 mm [IIQ = 0,5-3,1] vs. mediana de 0,65 [IIQ = 0,48-1,3]; $p < 0,01$) e mais melanomas ulcerados (17,8% vs. 8,8%; $p < 0,012$). Não houve diferenças no número

de mitoses ou presença de invasão (linfática, vascular, neural). Por outro lado, melanomas em pessoas com mais de 65 anos foram menos frequentemente associados a lesões melanocíticas anteriores (21,3% vs. 35,5%; $p = 0,022$). Pacientes com menos de 65 anos tiveram risco dobrado de apresentar lesão melanocítica prévia ao melanoma (OR = 2,03 com IC95% [1,1-3,7]; $p < 0,005$), o qual pode ser multiplicado por quase quatro (tabela 2).

Estágio inicial do tumor e manejo inicial do melanoma cutâneo primário

Estágio 0 e estágios mais avançados (II/III/IV) foram observados com mais frequência em pessoas com mais de 65 anos (29,3% vs. 23%; $p < 0,001$ e 27,1% vs. 15,7%; $p < 0,001$, respectivamente), enquanto o estágio I prevaleceu em pessoas com menos de 65 anos (61,3% vs. 43,6%; $p < 0,001$; tabela 3). Em relação ao manejo terapêutico, não houve diferenças no tipo de ressecção do melanoma primário. Entretanto, menos excisões amplas (28,4% vs. 5,6%; $p < 0,001$) e menos BLS (17,6% vs. 2,4%; $p < 0,001$) foram realizadas em pessoas com mais de 65 anos, embora tenham sido indicadas. Além disso, a terapia adjuvante foi iniciada com menos frequência em pacientes idosos (11,9% vs. 2,1%; $p < 0,001$).

Discussão

Os resultados do presente estudo confirmam e estendem aqueles de relatos anteriores sobre a apresentação e as características do melanoma em idosos. De acordo com séries anteriores,^{5,10,11} foi observado que a cabeça e o pescoço foram a localização mais frequente em pacientes idosos (37,8%). Autores anteriores demonstraram que a localização do melanoma na cabeça e no pescoço aumenta com a idade e se torna o local mais comum após os 70 anos.^{12,13} Foi sugerido que essa alta incidência de melanoma na cabeça e no pescoço pode ser atribuída a danos solares cumulativos, resultando notavelmente em numerosos casos de MLL.

Como em estudos anteriores, a diferença mais relevante em termos de características prognósticas basais entre pacientes idosos e mais jovens foi a espessura de Breslow mais alta no grupo idoso.^{5,10-13} Outras características clássicas de mau prognóstico, como tamanho clínico maior e ulceração,

Tabela 1 Características demográficas dos pacientes no momento do diagnóstico do primeiro melanoma

Caraterística	Nº (%)			p
	Total	Idade (anos)		
	n = 399 (100%)	< 65 n = 265 (66,4%)	≥ 65 n = 134 (33,6%)	
Idade (primeiro/único melanoma)				
Total	399 (100%)	265 (66,4%)	134 (33,6%)	< 0,001
Média (± DP)	56 (± 16,62)	75 (± 6,35)	46 (± 11,22)	
Mediana (IIQ)	56 (44-70)	48 (37-55,5)	74 (69,75-78,25)	
Gênero				
Total	399 (100%)	265 (66,4%)	134 (33,6%)	NS
Masculino	199 (49,9%)	134 (50,6%)	65 (48,5%)	
Feminino	200 (50,1%)	131 (49,4%)	69 (51,5%)	
Área de residência				
Total	398 (99,7%)	265 (66,6%)	133 (33,4%)	NS
Rural	179 (45%)	119 (44,9%)	60 (45,1%)	
Urbana	219 (55%)	146 (55,1%)	73 (54,9%)	
Exposição solar				
Total	358 (89,7%)	252 (70,4%)	106 (29,6%)	NS
Ocupacional/crônica	118 (33%)	76 (30,2%)	42 (39,6%)	
Recreacional	240 (67%)	176 (69,8%)	64 (60,4%)	
Queimaduras de sol				
Total	358 (89,7%)	252 (70,4%)	106 (29,6%)	< 0,001
Alguma vez	224 (62,6%)	177 (70,2%)	47 (44,3%)	
Nunca	134 (37,4%)	75 (29,8%)	59 (55,7%)	
Uso de cabines UV				
Total	348 (87,2%)	247 (71%)	101 (29%)	< 0,001
Alguma vez	36 (10,3%)	35 (14,2%)	1 (1,0%)	
Nunca	312 (89,7%)	212 (85,9%)	100 (99%)	
Fototipo				
Total	368 (92,2%)	255 (69,3%)	113 (30,7%)	NS
I	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	
II	168 (45,7%)	120 (47,1%)	48 (42,5%)	
III	157 (42,7%)	104 (40,8%)	53 (46,9%)	
IV	41 (11,1%)	30 (11,8%)	11 (9,7%)	
V	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	
VI	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

NS, não significante.

também foram observadas no grupo idoso, como em estudos anteriores.^{5,10–13}

Embora o MES seja o subtipo histopatológico mais frequente em faixas etárias mais jovens,⁸ nos pacientes do presente estudo com idade ≥ 65 anos há um excesso desproporcional de lentigo maligno (35%) e MN (14%), com menos casos de MES (43,4%). Na maioria das séries, o MN ocupa o segundo lugar em frequência;^{5,7} entretanto, no presente estudo, a porcentagem de MLL está na segunda posição, o que provavelmente está significativamente relacionado à exposição crônica ao sol na região geográfica estudada. O excesso de MLL visto neste estudo apoia a associação entre MLL, idade avançada e pele cronicamente exposta ao sol.¹⁴

Estágio 0 e estágios mais avançados (II/III/IV) foram observados com mais frequência em pessoas com mais de 65 anos. Entre os fatores que podem explicar essa diferença,

a frequência de melanomas *in situ* e o subtipo histopatológico nodular podem desempenhar papel importante. No presente estudo, o melanoma *in situ* e o MN ocorreram 1,3 e 1,5 vezes, respectivamente, mais frequentemente no grupo idoso do que no mais jovem. A frequência de MN, lesão muito agressiva e que progride rapidamente, também pode explicar a frequência mais alta do estágio IV em pacientes idosos. Além do MN, o mau prognóstico em idosos pode ser explicado por diagnóstico tardio como consequência da localização em áreas pouco visíveis (couro cabeludo e região dorsal), ausência de parceiro para exame em casa, visão deficiente, desconhecimento de alterações clínicas e/ou confusão entre melanoma e ceratose seborreica.¹²

Após o diagnóstico inicial, o tratamento do melanoma também parece ser questão desafiadora. Chang et al.¹⁵ enfatizaram que pacientes idosos devem ser tratados de

Tabela 2 Características clínicas e histopatológicas iniciais do melanoma de acordo com a idade

Característica	Nº (%)			p
	Total	Idade (anos)		
	n = 431 (100%)	< 65	≥ 65	
	n = 288 (66,8%)	n = 143 (33,2%)		
Idade				
<i>Total</i>	431 (100%)	288 (66,8%)	143 (33,2%)	< 0,001
Média (± DP)	55,66 (± 16,45)	46,31 (± 11,13)	74,51 (± 6,20)	
Mediana (IIQ)	55 (44-70)	48 (37-55,75)	74 (70-78)	
Localização				
<i>Total</i>	431 (100%)	288 (66,8%)	143 (33,2%)	< 0,001
Cabeça e pescoço	97 (22,5%)	43 (14,9%)	54 (37,8%)	
Tronco	179 (41,5%)	140 (48,6%)	39 (27,3%)	
Membro superior	60 (13,9%)	39 (13,5%)	21 (14,7%)	
Membro inferior	95 (22%)	66 (22,9%)	29 (20,3%)	
Tamanho (cm)				
<i>Total</i>	383 (88,9%)	254 (66,3%)	129 (33,7%)	< 0,001
Média (± DP)	1,6 (2,54)	1,25 (± 1,8)	2,53 (± 3,5)	
Mediana (IIQ)	0,75 (0,5-1,6)	0,65 (0,48-1,3)	1,03 (0,5-3,1)	
Subtipo histopatológico				
<i>Total</i>	431 (100%)	288 (66,8%)	143 (33,2%)	< 0,001
MES	277 (64,3%)	215 (74,7%)	62 (43,4%)	
Nodular	47 (10,9%)	27 (9,4%)	20 (14%)	
MLL	75 (17,4%)	25 (8,7%)	50 (35%)	
MLA	19 (4,4%)	11 (3,85)	8 (5,6%)	
Outro	13 (3%)	10 (3,5%)	3 (2,1%)	
Espessura de Breslow (mm)				
<i>Total</i>	429 (99,5%)	288 (67,1%)	141 (32,9%)	< 0,01
Média (± DP)	1,65 (± 2,54)	1,25 (± 1,83)	2,53 (± 3,5)	
Mediana (IIQ)	0,75 (0,5-1,6)	0,65 (0,48-1,3)	1,03 (0,5-3,1)	
Ulceração				
<i>Total</i>	378 (87,7%)	249 (65,9%)	129 (34,1%)	0,012
Sim	45 (11,9%)	22 (8,8%)	23 (17,8%)	
Não	333 (88,1%)	227 (91,2%)	106 (82,2%)	
Mitoses (número)				
<i>Total</i>	351 (81,4%)	227 (64,7%)	124 (35,3%)	NS
Média (± DP)	1,82 (± 4,03)	1,68 (± 4,15)	2,07 (± 3,81)	
Mediana (IIQ)	0 (0-2)	0 (0-1,)	1 (0-2,75)	
Invasão na histopatologia (linfática/perineural/vascular)				
<i>Total</i>	319 (74,0%)	208 (65,2%)	111 (34,8%)	NS
Sim	16 (5%)	7 (3,4%)	9 (8,1%)	
Não	303 (95%)	201 (96,6%)	102 (91,9%)	
Lesão melanocítica associada				
<i>Total</i>	249 (57,8%)	155 (62,2%)	94 (37,8%)	0,022
Sim	75 (30,1%)	55 (35,5%)	20 (21,3%)	
Não	174 (69,9%)	100 (64,5%)	74 (78,7%)	

NS, não significante; MES, melanoma extensivo superficial; MLM, melanoma tipo lentigo maligno; MLA, melanoma lentiginoso acral.

acordo com as características e fatores prognósticos de seus tumores e não de acordo com a idade mais avançada. Em contraste com essa afirmação, foi observado que 28,4% dos idosos, em comparação com 5,6% dos mais jovens, nunca tiveram excisão ampla.

Entre os pacientes tipicamente elegíveis para BLS, 17,3% do grupo idoso vs. 2,4% no mais jovem foram submetidos a esse procedimento apenas pela idade ou comorbidades. Isso pode ser, em parte, o resultado do valor prático limitado da BLS em pacientes idosos, para os quais as terapias adjuvan-

Tabela 3 Estadiamento e tratamento inicial do melanoma cutâneo de acordo com a idade

Característica	Nº (%)			p
	Total	Idade (anos)		
	n = 431 (100%)	< 65	≥ 65	
		n = 288 (66,8%)	n = 143 (33,2%)	
Estadiamento inicial				
Total	427 (98,4%)	287 (67,2%)	140 (32,8%)	< 0,001
0 (<i>in situ</i>)	107 (25,1%)	66 (23%)	41 (29,3%)	
I	237 (55,5%)	176 (61,3%)	61 (43,6%)	
II	43 (10,1%)	20 (7%)	23 (16,4%)	
III/IV	40 (9,3%)	25 (8,7%)	15 (10,7%)	
Excisão				
Total	424 (98,4%)	281 (66,3%)	143 (33,7%)	NS
Indicada realizada	422 (99,5%)	281 (100%)	141 (98,6%)	
Completa	396 (93,4%)	268 (95,4%)	128 (89,5%)	
Incompleta	26 (6,1%)	13 (4,6%)	13 (9,09%)	
Indicada/ não realizada	2 (0,5%)	0 (0%)	2 (1,4%)	
Excisão ampla				
Total	429 (99,5%)	288 (67,1%)	141 (32,9%)	< 0,001
Indicada realizada	373 (86,9%)	272 (94,4%)	101 (71,6%)	
Positiva	15 (3,5%)	7 (2,4%)	8 (5,7%)	
Negativa	358 (83,4%)	265 (92%)	93 (66%)	
Indicada / não realizada	56 (13,1%)	16 (5,6%)	40 (28,4%)	
BLS				
Total	430 (99,8%)	288 (67%)	142 (33%)	< 0,001
Indicada realizada	134 (31,2%)	95 (33%)	39 (27,5%)	
Positiva	32 (7,4%)	21 (7,3%)	11 (7,7%)	
Negativa	102 (23,7%)	74 (25,7%)	28 (19,7%)	
Indicada / não realizada	32 (7,4%)	7 (2,4%)	25 (17,6%)	
Não indicada	264 (61,4%)	186 (64,6%)	78 (54,9%)	
Terapia adjuvante				
Total	431 (100%)	288 (66,8%)	143 (33,2%)	< 0,001
Indicada	61 (14,1%)	33 (11,5%)	28 (19,6%)	
Recebida	38 (8,8%)	27 (9,4%)	11 (7,7%)	
Não realizada	23 (5,3%)	6 (2,1%)	17 (11,9%)	
Não indicada	370 (85,8%)	255 (88,5%)	115 (80,4%)	

NS, não significante; BLS, biópsia seletiva de linfonodo sentinela.

tes não são opção. Entretanto, o papel da BLS em pacientes idosos é controverso, dada sua expectativa de vida limitada e a presença de outras causas concorrentes de mortalidade; no entanto, é recomendado que a decisão de empregar ou não a BLS seja avaliada caso a caso.¹¹

Outra grande diferença entre pacientes idosos e mais jovens foi a taxa de terapia adjuvante proposta e concluída. Os 11,9% dos pacientes idosos, em comparação com 2,1% dos mais jovens elegíveis para terapia adjuvante, não passaram pelo curso completo da terapia. Muitos pacientes idosos têm problemas de saúde, dificultando a prescrição de terapias adjuvantes. Além disso, os pacientes idosos podem relutar em aceitar tratamento com efeitos adversos significantes e pouco benefício.

Existem algumas limitações neste estudo. Foi um estudo retrospectivo, e o que foi observado na área onde ele foi conduzido pode não ser generalizado para outros territórios. A maioria dos pacientes do presente estudo foi avaliada nos últimos 10 anos. Embora muitos dos pacientes diagnosticados antes de 2012 tenham recebido alta e seus dados não estejam disponíveis, não foram observadas diferenças significantes entre esses anos para as características dos pacientes, melanomas e principais características do tratamento, exceto por aumento no número de diagnósticos de melanoma cutâneo primário nos últimos anos. Outros fatores, como número de nevos, histórico familiar de melanoma e histórico de câncer de pele não melanoma ou câncer não cutâneo, não foram coletados. Mais estudos são necessários

para comparar esses fatores de risco e características entre pacientes idosos e mais jovens.

Conclusão

O número de casos de melanoma em pessoas com mais de 65 anos tem aumentado na última década. Em comparação com o grupo mais jovem, os pacientes idosos tiveram melanomas cutâneos primários mais frequentemente na cabeça e pescoço com maior espessura, maior tamanho clínico e ulceração. Os melanomas foram diagnosticados com mais frequência nos estágios inicial (*in situ*) e avançado (II, III, IV) e têm menor associação com lesões anteriores. Além disso, mais intervenções e tratamentos oncológicos são descartados apenas pela idade, apesar do fato de não haver contraindicações.

O estágio no diagnóstico continua sendo a diferença mais importante entre pacientes mais jovens e idosos. Mais campanhas de saúde pública sobre melanoma devem se concentrar no acesso de idosos ao diagnóstico precoce e à excisão com margens apropriadas. A avaliação das comorbidades do paciente, expectativa de vida prevista, fragilidade e capacidade de suportar o tratamento proposto devem ser consideradas no planejamento do tratamento desses pacientes.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Juan-Manuel Morón-Ocaña: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Isabel-María Coronel-Pérez: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Ana- Isabel Lorente-Lavirgen: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito,

Carmen-Victoria Almeida-González: Análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Amalia Pérez-Gil: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Eurostat statistic explained. Estructura demográfica y envejecimiento de la población. [atualizado em nov. 2021; acesso em 09 nov. 2022] Disponível em: <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiCzLXZt36AhVS44UKHdyOCy8QFnoECACQAw&url=https%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Festat%2Fstatistics-explained%2Findex.php%3Ftitle%3DArchive%3AEstructura_demogr%25C3%25A1fica_y_envejecimiento_de_la_poblaci%25C3%25B3n%26oldid%3D510186&usg=AOvVaw2hQfH3YA01OnP6Evwoea36>.
2. Tsai S, Balch C, Lange J. Epidemiology and treatment of melanoma in elderly patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:148–52.
3. Surveillance, epidemiology, and end results program. United States of America: National Cancer Institute [acesso em 06 ago. 2022]. Disponível em: <<http://seer.cancer.gov>>.
4. Sociedad Española Oncología Médica. Melanoma cutáneo en España. Estimaciones incidencia 2022. [atualizado em 2022; acesso em 09 nov. 2022] Disponível em: <<https://seom.org/images/INFOGRAFIA.MELANOMA.14.07.2022.pdf>>.
5. Rees MJ, Liao H, Spillane J, Speakman D, McCormack C, Donahoe S, et al. Melanoma in the very elderly, management in patients 85 years of age and over. *J Geriatr Oncol*. 2018;9:488–93.
6. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, et al. Skin cancer epidemics in the elderly as an emerging issue in geriatric oncology. *Aging Dis*. 2017;8:643–61.
7. Loggie B, Ronan SG, Bean J, Das Gupta TK. Invasive cutaneous melanoma in elderly patients. *Arch Dermatol*. 1991;127:1188–93.
8. Morris BT, Sober AJ. Cutaneous malignant melanoma in the older patient. *Clin Geriatr Med*. 1989;5:171–81.
9. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:3622–34.
10. McHenry PM, Hole DJ, MacKie RM. Melanoma in people aged 65 and over in Scotland, 1979–89. *BMJ*. 1992;304:746–9.
11. Ciocan D, Barbe C, Aubin F, Granel-Brocard F, Lipsker D, Velten M, et al. Distinctive features of melanoma and its management in elderly patients: a population-based study in France. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1150–7.
12. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer*. 2011;2:538–43.
13. Cohen HJ, Cox E, Manton K, Woodbury M. Malignant melanoma in the elderly. *J Clin Oncol*. 1987;5:100–6.
14. Tumors. WHOCoTPGS. Chapter 2. Melanocytic Tumors. 2011. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb6/bb6-chap2.pdf>>.
15. Chang CK, Jacobs IA, Vizgirda VM, Salti GI. Melanoma in the elderly patient. *Arch Surg*. 2003;138:1135–8.

ARTIGO ORIGINAL

Eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com penfigoide bolhoso moderado a grave: revisão sistemática e metanálise ☆,☆☆



Júlia Opolski Nunes da Silva ^a, Rodrigo Ribeiro e Silva ^a,
Paulo Victor Zattar Ribeiro ^{a,*}, Patrícia Silva Farah ^b e Raquel Bissacotti Steglich ^c

^a Departamento de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^c Departamento de Dermatologia, Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brasil

Recebido em 7 de maio de 2024; aceito em 4 de agosto de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Dupilumabe;
Interleucina-4;
Metilprednisolona;
Penfigoide bolhoso;
Prurido

Resumo

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia do dupilumabe no tratamento do penfigoide bolhoso moderado a grave.

Métodos: Foi realizada revisão sistemática e metanálise de estudos comparativos de dupilumabe combinado com corticosteroides e corticoterapia convencional isolada em pacientes com penfigoide bolhoso moderado a grave. As bases de dados PubMed, Embase e Cochrane foram pesquisadas para estudos publicados até dezembro de 2023. Os dados foram extraídos de relatos publicados e a avaliação da qualidade foi realizada de acordo com as recomendações da Cochrane.

Resultados: No total, quatro estudos envolvendo 127 pacientes foram incluídos, dos quais 53 receberam dupilumabe combinado com corticosteroides, enquanto os outros 74 receberam corticosteroides isoladamente. Em relação à eficácia, o dupilumabe diminuiu o tempo até a interrupção da formação de novas bolhas (DM = -5,13 dias; IC95% -7,12 a -3,15; $p < 0,0001$) e demonstrou maior redução no *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (DM = -3,90; IC95% -5,52 a -2,27; $p < 0,0001$) e na *Numeric Rating Scale for Pruritus* (DMP = -1,37; IC95% -2,02 a -0,72; $p < 0,0001$) em comparação com pacientes que receberam terapia convencional. Quanto aos desfechos de segurança, eventos adversos (RR = 0,78; IC95% 0,58 a 1,05; $p = 0,10$) e recorrências (RR = 0,50; IC95% 0,19 a 1,36; $p = 0,17$) não houve significância. As principais limitações foram estudos retrospectivos com amostras pequenas, e resultados limitados na prática clínica e risco geral moderado de viés.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.008>

☆ Como citar este artigo: Silva JON, Silva RR, Zattar Ribeiro PV, Farah PS, Steglich RB. Efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate-to-severe bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *An Bras Dermatol*. 2025;100:429–38.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: pvzattar@hcrp.usp.br (P.V. Zattar Ribeiro).

Conclusão: Em comparação com a terapia convencional, o dupilumabe diminuiu o tempo até a interrupção da formação de novas bolhas em 5,13 dias, bem como melhora do *Disease Area Index* e prurido, sem interferir nos eventos adversos e na recorrência.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O penfigoide bolhoso (PB) é a doença bolhosa autoimune mais comum em pacientes idosos, apresentando prurido e bolhas tensas.^{1,2} É comumente associada a neoplasias, medicamentos e outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia.³ O tratamento convencional do PB é feito com base em corticosteroides sistêmicos associados ou não a imunossupressores. Essa terapia é limitada devido aos eventos adversos causados pelas comorbidades associadas e ao longo tempo de uso em pacientes idosos.^{4,5}

Embora a fisiopatologia não seja clara, o PB é mediado por anticorpos que têm como alvo as proteínas hemidesmosomos – BP180 e BP230. Estudos identificaram que as células T auxiliares (Th2) respondem produzindo citocinas como as interleucinas (IL)-4, -5, -9 e -13, que poderiam induzir a produção de IgE em linfócitos B, contribuindo para a perda de tolerância contra BP180 e eosinofilia.^{6,7}

O dupilumabe (DP) é anticorpo monoclonal humanizado recombinante diretamente direcionado à subunidade alfa do receptor da IL-4 que foi aprovado para dermatite atópica moderada a grave. Além disso, o DP bloqueia a transdução de sinal a jusante das citocinas fundamentais IL-4 e IL-13 na inflamação tipo 2 e na gênese do prurido.⁸

Considerando a correlação entre a fisiopatologia do PB e a farmacocinética do DP, bem como seu papel emergente no tratamento da dermatite atópica, é necessária investigação mais aprofundada para avaliar o potencial do DP como nova terapia para doenças bolhosas autoimunes. A última revisão sistemática e metanálise sobre o assunto avaliou diversos agentes biológicos para o PB, uma vez que os dados eram limitados.³ Desde então, dois estudos recentes foram publicados, aumentando substancialmente a população avaliada.^{9,10} Outra revisão sistemática analisou rituximabe, omalizumabe e dupilumabe, incluindo apenas 36 pacientes tratados com dupilumabe e sem grupo controle para comparação adequada.¹¹ A escassez de ensaios clínicos randomizados nesse campo destaca múltiplos desafios e implicações, com base no uso de longa data de corticosteroides como tratamento primário para o PB.^{4,5} Preocupações éticas emergem ao projetar-se ensaios comparando terapias mais recentes, como o dupilumabe, com os padrões estabelecidos, dada a eficácia bem documentada dos corticosteroides e a raridade do PB, bem como investimentos financeiros e de recursos significantes para tais estudos.

À luz dessa questão, foi realizada revisão sistemática e metanálise avaliando a eficácia e a segurança do DP combinado com corticosteroides e terapia convencional com corticosteroides isoladamente, explorando populações com PB moderado a grave.

Métodos

A inclusão nesta metanálise foi restrita a estudos que atenderam a todos os seguintes critérios, de acordo com a estratégia PICOS: 1) população: pacientes com PB moderado a grave; 2) intervenção: DP associado à metilprednisolona; 3) comparação: corticosteroide isolado; 4) desfechos (*outcomes*): qualquer um dos desfechos desejados descritos abaixo; 5) tipo de estudo: estudos de coorte ou ensaios clínicos escritos em inglês. Foram excluídos estudos sem grupo controle, população com sobreposição, entrada apenas de registro de ensaios clínicos, estudos não humanos e estudos relatados apenas como resumos.

Foi realizada busca sistemática no registro central de ensaios controlados dos bancos de dados PubMed, Embase e Cochrane desde o início até dezembro de 2023 com a seguinte estratégia de pesquisa: “*Dupilumab*” AND “*bullous pemphigoid*”. As referências de todos os estudos incluídos também foram pesquisadas manualmente para quaisquer estudos adicionais. Dois autores (J.O.N. e R.R.S.) extraíram os dados de maneira independente, seguindo critérios de busca predefinidos e avaliação de qualidade. O protocolo de metanálise prospectiva foi registrado no PROSPERO sob o número de registro CRD42024498942.

Os resultados incluíram: tempo até a interrupção de formação de novas bolhas (dias), *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI), *Numeric Rating Scale* (NRS) para coceira/prurido, tempo para reduzir a metilprednisolona (dias), dosagem cumulativa e de manutenção de metilprednisolona (miligramas), qualquer resultado adverso e recorrência.

Foi avaliado o risco de viés usando a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-Randomised Studies – of Interventions*).¹² Dois autores independentes completaram a avaliação do risco de viés (R.R.S e J.O.N.S). As discordâncias foram resolvidas por meio de consenso após discutir os motivos das discrepâncias. Cada estudo recebeu risco geral de viés baixo, moderado, grave, crítico ou nenhuma informação de acordo com sete domínios: fatores de confundimento, seleção, classificação da intervenção, desvio da intervenção pretendida, dados ausentes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados relatados.

A publicação da avaliação de viés com gráficos de funil não é indicada para metanálise com menos de dez estudos incluídos, de acordo com a diretriz da Cochrane Collaboration. Portanto, os autores utilizaram um *checklist*, desenvolvido para facilitar a avaliação da certeza das evidências de acordo com o sistema “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” (GRADE), incluindo um questionário sobre viés de publicação.¹³ Essa ferramenta compreende pesquisa abrangente, avaliação da literatura cinzenta, restrição na base do

idioma na seleção do estudo, indicação de grande influência da indústria, assimetria do gráfico de funil e discrepância com os ensaios publicados.

A certeza da evidência foi classificada de acordo com o método GRADE, e uma tabela de resumo dos achados foi gerada pelo GRADEpro GDT. A revisão sistemática e a metanálise foram realizadas e relatadas de acordo com o *Cochrane Collaboration Handbook for Systematic Review of Interventions*, e as diretrizes da declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA).^{14,15}

O software Review Manager 5.3 (Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Dinamarca) foi utilizado para análise estatística. Razões de risco (RR) com intervalos de confiança de 95% foram usadas para comparar o efeito do tratamento para desfechos categóricos. Os desfechos contínuos foram comparados com a diferença média (DM) e a diferença média padronizada (DMP). Quando os estudos não relataram desvio padrão, o valor de p foi usado para inferir a medida de dispersão, de acordo com as recomendações da Cochrane.¹² Foi avaliada a heterogeneidade com estatística I^2 e teste Q de Cochran; valores de $p < 0,1$ e $I^2 > 25\%$ foram considerados significantes para heterogeneidade. Foi utilizado o modelo de efeito fixo para desfechos com baixa heterogeneidade ($I^2 < 25\%$). Caso contrário, o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird foi usado. Também foram realizadas análises de sensibilidade excluindo estudos individuais para avaliar o impacto de um único estudo em cada desfecho.

Resultados

Como detalhado na figura 1, a pesquisa inicial produziu 238 resultados. Após a remoção dos registros duplicados e estudos com critério de exclusão com base na revisão de título/resumo, 11 estudos permaneceram e foram totalmente revisados para os critérios de inclusão e exclusão; cinco estudos foram excluídos por falta de grupo controle.^{16–20} Além disso, um estudo foi descartado em virtude de não terem sido usados corticosteroides, e um estudo apresentou sobreposição de populações.^{21,22} Em última análise, um total de 127 pacientes de quatro estudos foram incluídos nessa revisão sistemática e metanálise: 53 tratados com DP combinado com corticosteroides e outros 74 com corticoterapia convencional.^{1,7,9,10}

Dentro dessa coorte, a mediana da idade da coorte de pacientes nos estudos incluídos tendeu a indivíduos na faixa dos 70 anos (média de idade de 74 anos na intervenção e 69 no controle). As características basais das populações de cada estudo são apresentadas na tabela 1.

Com relação à eficácia, o DP diminuiu o tempo até a interrupção da formação de novas bolhas (DM = -5,13 dias; IC95% -7,12 a -3,15; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$; fig. 2) e mostrou redução maior no BPDAL (DM = -3,90; IC95% -5,52 a -2,27; $p < 0,0001$; $I^2 = 46\%$; fig. 3) e na mudança do escore de prurido NRS (DMP = -1,37; IC95% -2,02 a -0,72; $p < 0,0001$; $I^2 = 60\%$; fig. 4) da linha basal em comparação com pacientes que receberam terapia convencional.

Além disso, o tempo para reduzir a metilprednisolona (DM = -25,78 dias; IC95% -36,42 a -15,13; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$; fig. 5) e dosagem cumulativa de metilprednisolona

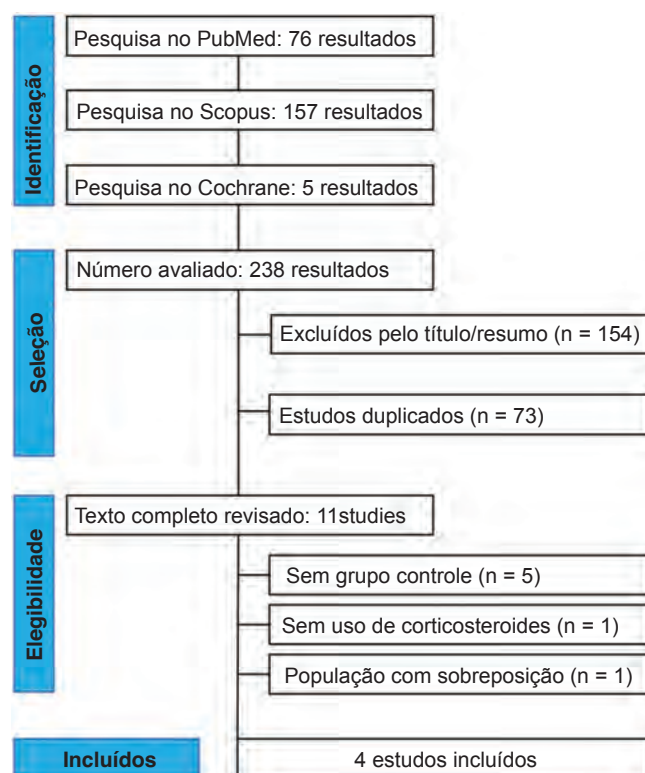


Figura 1 Fluxograma PRISMA de triagem e seleção de estudos.

(DM = -533,88 mg; IC95% -784,45 a -283,31; $p < 0,0001$, $I^2 = 0\%$; fig. 6) foi menor no grupo DP. Enquanto isso, a dose de manutenção (DM = -13,02 mg; IC95% -30,39 a 4,34; $p = 0,14$; $I^2 = 75\%$; fig. 7) não mostrou significância. Já para os resultados relatados nas figuras 5 e 7, apenas dois estudos participaram da análise em decorrência da falta de dados.

Quanto aos desfechos de segurança, qualquer evento adverso (RR = 0,78; IC95% 0,58 a 1,05; $p = 0,10$; $I^2 = 69\%$; fig. 8) e recorrência (RR = 0,50; IC95% 0,19 a 1,36; $p = 0,17$; $I^2 = 0\%$; fig. 9) não mostraram significância. Nenhum evento adverso grave como morte foi relatado pelos estudos incluídos.

A tabela 2 descreve a avaliação individual de cada artigo incluído na metanálise. Em geral, todos os estudos foram considerados com risco moderado de viés. Os principais motivos foram os seguintes: ensaios não randomizados levando a algumas preocupações sobre fatores de confundimento, dois estudos tiveram análises retrospectivas, esquemas de tratamento não completamente expostos na seção de métodos, regularidade da medida de desfecho não claramente declarada e perda de seguimento. Após o uso do *checklist*, o viés de publicação foi considerado não detectado. Na análise de sensibilidade, não houve impacto de estudos únicos em nenhum dos desfechos relatados.

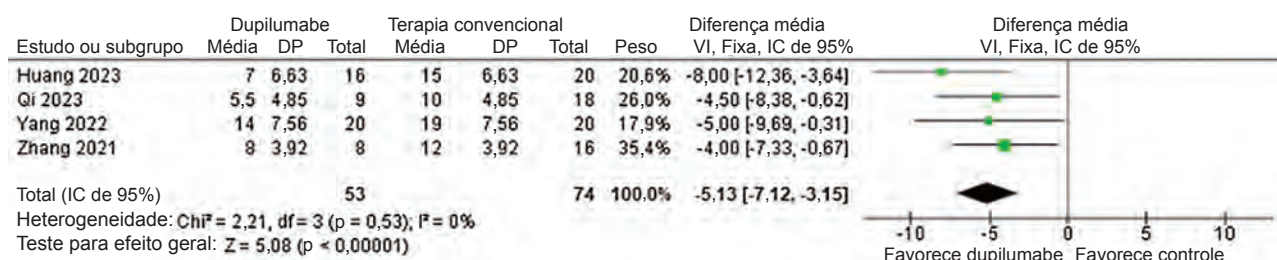
A avaliação da Certeza da Evidência de acordo com o método GRADE revelou baixa certeza para o tempo até a interrupção de formação de bolhas e alteração do BPDAL desde a linha basal; os demais desfechos foram considerados de muito baixa certeza. Os detalhes são encontrados no Resumo dos Achados (tabela 3).

Tabela 1 Características basais dos estudos incluídos na metanálise

	Yang, 2022 ⁷	Zhang, 2021 ¹	Qi, 2023 ¹⁰	Huang, 2023 ⁹
População	PB moderado a grave	PB moderado a grave	PB moderado a grave	PB grave
Intervenção	D 600mg + M < 0,4 mg / kg	D 600 mg + M 0,6 mg/kg + A 2 mg/kg	D 600 mg + M 40 mg	D 600 mg + M 0,4 mg/kg
Controle	M 0,4-0,8 mg/kg	M 0,6 mg/kg + A 2 mg/kg	M 40 mg	M 0,4-0,8 mg/kg
Desenho do estudo	Coorte retrospectiva	Coorte retrospectiva	Ensaio não randomizado	Coorte prospectiva
Seguimento	12 semanas	32 semanas	3 meses	12 meses
Número de pacientes				
Intervenção	20	8	9	16
Controle	20	16	18	20
Total	40	34	27	36
Gênero masculino				
Intervenção	10	3	4	9
Controle	8	6	12	13
Total	18	9	16	22
Idade (anos)				
Intervenção	72 (54–86)	64,5 (45,5–71,75)	72 (71–81,5)	74 ± 13
Controle	72 (51–84)	64,5 (52,25–73,5)	71 (67,25–80,5)	69 ± 12
Duração da doença (meses)				
Intervenção	5 (3–12)	2 (1,25–49,5)	4,5 (0,84–10)	4 (3–8)
Controle	5 (2,5–7)	2,5 (1,0–8,75)	3,5 (1–9,75)	5 (3–9)
BPDAl basal				
Intervenção	37,5 ± 12,1	34,2	53,44 ± 13,22	51 (45–57)
Controle	40,0 ± 9,9	36	55,50 ± 11,63	57 (46–62)
NRS de prurido basal				
Intervenção	19,0/30 ± 3,4	4–10/10 ± 7,9	5–9/10	9/10 (8–10)
Controle	18,2/30 ± 3,1	4–10/10 ± 6,3	5–9/10	8/10 (8–10)
Nível de IgE basal				
Intervenção	1507,9 ± 829,1	308–18,500	NA	550 (170–2143)
Controle	1989,3 ± 955,6	215–6,550	ND	1589 (1309–1942)
EOS % basal				
Intervenção	ND	9,6%–24,8%	ND	10% (6–17)
Controle	ND	5,4%–23,5%	ND	10% (7–12)

PB, penfigoide bolhoso; D, dupilumabe; M, metilprednisolona; A, azatioprina; BPDAl, *Bullous Pemphigoid Disease Area Index*; NRS, *Numeric Rating Scale*; EOS, eosinofilia; ND, não disponível.

* Número absoluto (porcentagem) e mediana (desvio padrão).

**Figura 2** Diferença média de tempo para interromper a formação de novas bolhas (dias) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

Discussão

Nesta revisão sistemática e metanálise de quatro estudos e 127 pacientes, o DP combinado com corticosteroides foi comparado à corticoterapia convencional isolada em pacientes com PB moderado a grave. Os principais achados foram os seguintes: 1) DP diminuiu o tempo até a interrupção de formação de novas bolhas com DM de -5,13 dias; 2) houve

redução 3,90 maior do BPDAl no grupo DP; 3) o DP reduziu significativamente o escore de prurido NRS com DMP de -1,37, em comparação com a terapia convencional; 4) não houve diferenças em relação a eventos adversos e recorrência.

Os corticosteroides tópicos de alta potência são considerados tratamento de primeira linha para o PB, como demonstrado em ensaio clínico randomizado e controlado,

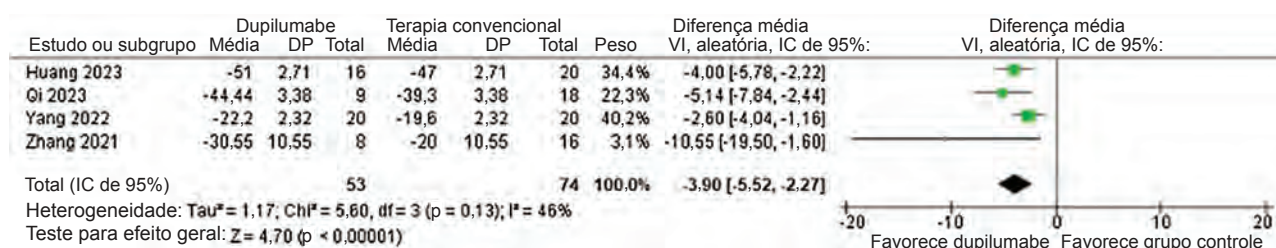


Figura 3 Diferença média do *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

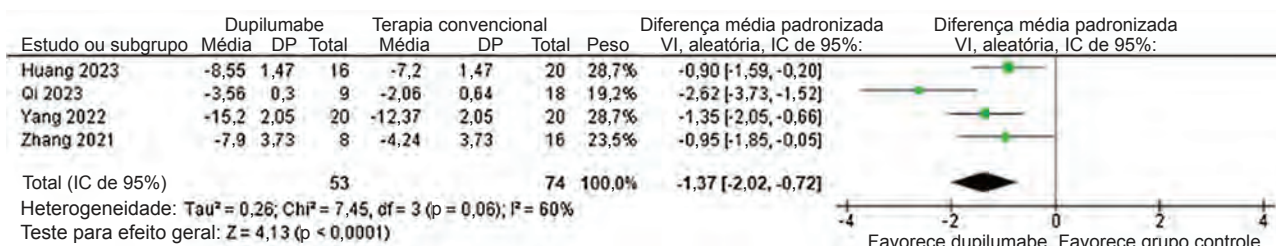


Figura 4 Diferença média padronizada da *Numeric Rating Scale* para prurido com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

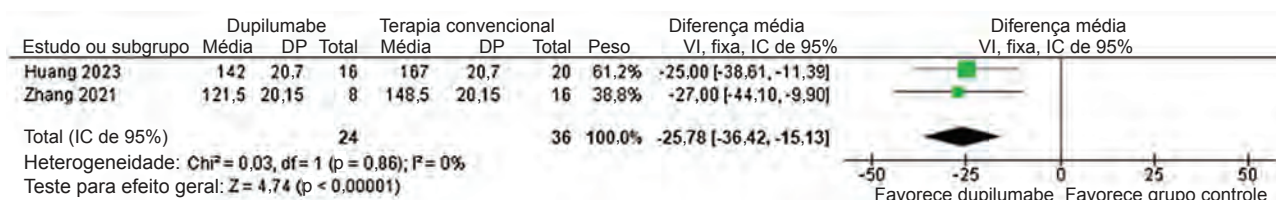


Figura 5 Diferença média de tempo para reduzir a metilprednisolona (dias) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

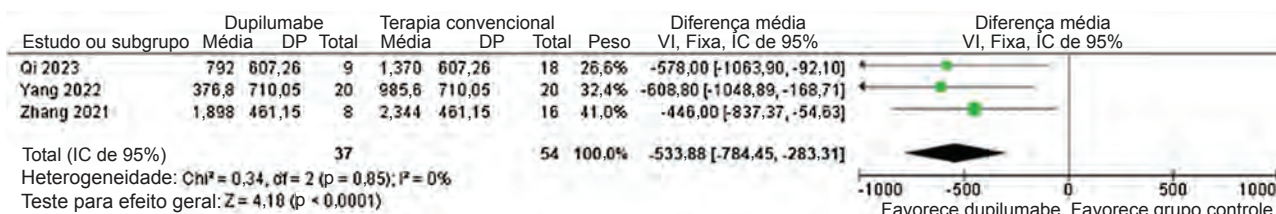


Figura 6 Diferença média da dosagem cumulativa de metilprednisolona (miligramas) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

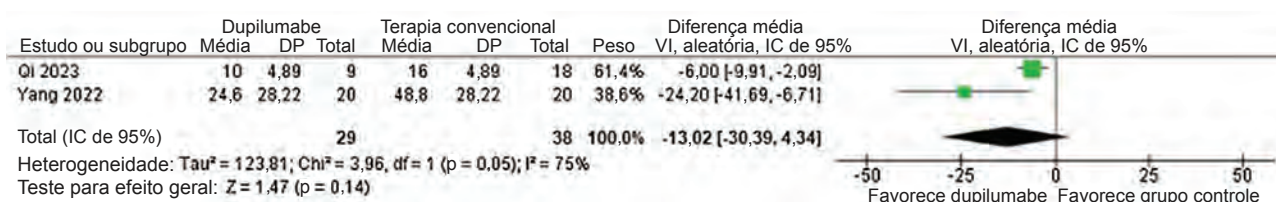


Figura 7 Diferença média da dose de manutenção de metilprednisolona (miligramas) com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

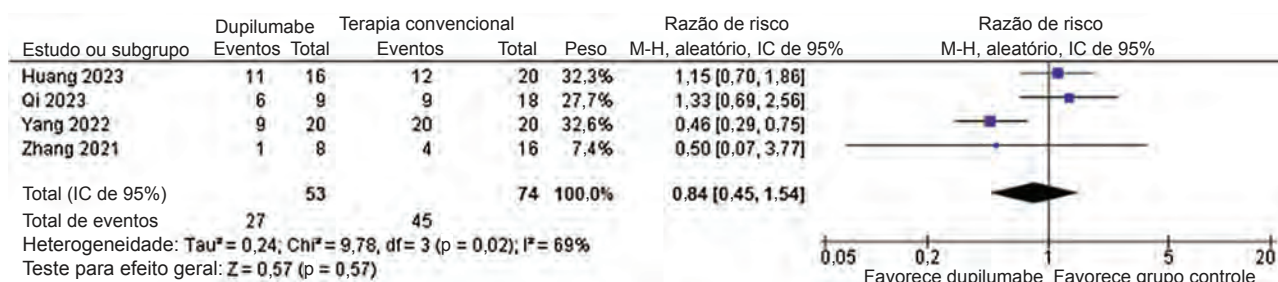


Figura 8 Razão de risco de quaisquer eventos adversos com Dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

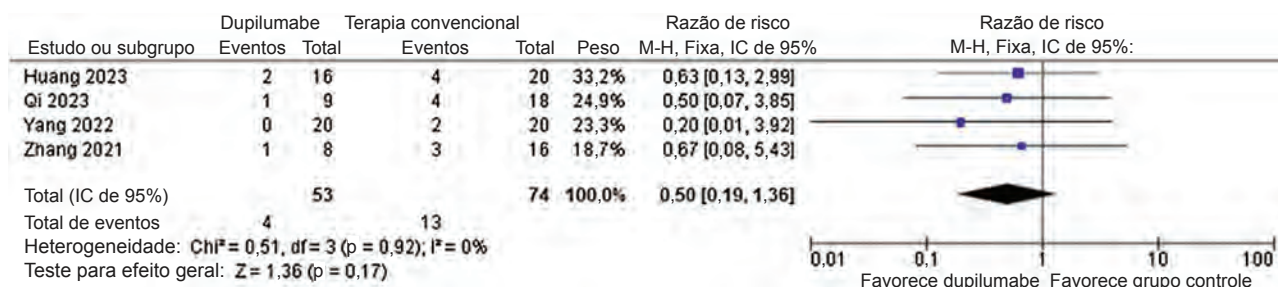


Figura 9 Razão de risco de recorrência com dupilumabe em comparação com a terapia convencional.

Tabela 2 Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na metanálise

Domínio de viés	Yang, 2022	Zhang, 2021	Qi, 2023	Huang, 2023
Fatores de confundimento	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Seleção	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo
Classificação das intervenções	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Desvio das intervenções pretendidas	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Dados ausentes	Moderado	Baixo	Baixo	Moderado
Mensuração de resultados	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
Seleção do resultado relatado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Risco geral de viés	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado

que encontrou eficácia semelhante com redução dos efeitos colaterais e da taxa de mortalidade quando comparados à terapia sistêmica.^{23,24} No entanto, a dificuldade de um paciente idoso ou cuidador em aplicar corticosteroides tópicos diariamente em áreas extensas pode levar à seleção de corticosteroide oral para terapia inicial.^{24,25} Nesse sentido, a terapia sistêmica representa um desafio, uma vez que regimes prolongados causam eventos adversos graves.²³

Além disso, a mortalidade do PB variou de 9,3% a 41%, com associação significativa com metilprednisolona sistêmica, revelando a importância do desenvolvimento de terapia poupadora de corticosteroide.^{23,26,27} Os imunossuppressores devem ser considerados tratamento de segunda linha para reduzir a dose de corticosteroides, dependendo do perfil de segurança, da experiência do médico e das comorbidades dos pacientes. Azatioprina, doxiciclina e metotrexato foram as opções mais estudadas, e a imunoglobulina também foi avaliada para casos refratários.^{23,28-30} Williams et al. conduziram ensaio clínico randomizado com 132 pacientes para analisar a eficácia da doxiciclina em comparação com a prednisolona no tratamento do PB.³¹ A doxiciclina não foi tão eficaz quanto a terapia com corti-

coides, com taxa 18,6% menor no controle da doença na 6ª semana, embora tenha apresentado redução de 18,1% ($p = 0,002$) em eventos adversos graves, potencialmente fatais ou fatais em 52 semanas.

Não há evidências de qualidade que apontem para terapia poupadora de corticosteroides eficaz sem a elevação de eventos adversos para o PB, demonstrando a necessidade de investigar novos medicamentos.²³ Considerando o impacto do anti-BP180 no controle da doença, principalmente dos anticorpos IgG4 e IgE, a inibição da IL-4 pode ser opção adequada no tratamento do PB, por exemplo, o DP.³²

Uma revisão Cochrane publicada recentemente recomenda corticosteroide tópico para PB localizado como alternativa à prednisolona oral em relação a eventos adversos. Além disso, a doxiciclina também pode ser utilizada como abordagem inicial para a maioria dos pacientes com PB. Entretanto, não há recomendação para dupilumabe, provavelmente em virtude da falta de evidências. Outros agentes biológicos não foram superiores ao placebo, como o mepolizumabe.³³

Em relação ao perfil de segurança, um grande ensaio clínico observou que os principais eventos adversos associ-

Tabela 3 Resumo dos achados e certeza das evidências de acordo com o Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Nº dos estudos	Deline- amento do estudo	Avaliação da certeza				Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
		Risco de viés	Incons- istência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras consi- derações	Dupilumabe	Terapia Conven- cional	Relativo (IC 95%)			Absoluto (IC 95%)
Tempo até interrupção da formação de bolhas (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: dias)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	53	74	-	DM 0 -5.13 (-7.12 -3.15)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
BPDAl (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: unidades)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	53	74	-	DM 0 -3.90 (-5.52 a -2.27)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Escore de Prurido NRS (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: unidades)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	grave	não grave	grave ^b	nenhuma	53	74	-	DM 0 -1.37 (-2.02 a -0.72)	⊕○○○ Muito baixa a,b,c	IMPORTANTE
Tempo para reduzir a metilprednisolona (seguimento: variação 8 meses a 12 meses; avaliado com: dias)												
2	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	24	36	-	DM 0 -25.78 (-36.42 a -15.13)	⊕○○○ Muito baixa a,b	IMPORTANTE
Dosagem cumulativa de metilprednisolona (seguimento: variação 3 meses a 8 meses; avaliado com: mg)												
3	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	37	54	-	DM 0 -533.88 (-784.45 a -283.31)	⊕○○○ Muito baixa a,b	IMPORTANTE
Dosagem de Manutenção da metilprednisolona (seguimento: média 3 meses; avaliado com: mg)												
2	estudo observacio- nal	grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^b	nenhuma	29	38	-	DM 0 -13.02 (-30.39 a 4.34)	⊕○○○ Muito baixa a,b,c	IMPORTANTE
Qualquer evento adverso (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: eventos)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^b	nenhuma	27/53 (50.9%)	45/74 (60.8%)	RR 0,84 (0,45 a 1,54)	10 menos por 100 (-33 a 33)	⊕○○○ Muito baixa a,b,c	IMPORTANTE
Recorrência (seguimento: variação 3 meses a 12 meses; avaliado com: eventos)												
4	estudo observacio- nal	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	4/53 (7.5%)	13/74 (17.6%)	RR 0,50 (0,19 a 1,36)	9 menos por 100 (- 14 a 6)	⊕○○○ Muito baixa a,b	IMPORTANTE

IC, Intervalo de confiança; DM, Diferença média; RR, Razão de risco.

Explicações

^a Esta revisão sistemática incluiu apenas estudos não randomizados, com um risco geral moderado de viés

^b Rebaixado devido ao baixo número de participantes, bem como amplos intervalos de confiança

^c Desfechos com alta heterogeneidade

ados ao DP foram infecções de tecidos moles e eosinofilia, enquanto conjuntivite, eritema facial, psoríase e pneumonia foram incomuns, relacionados à idade avançada e comorbidades.³² Por outro lado, a presente metanálise não encontrou significância em relação aos eventos adversos, indicando o DP como opção de tratamento viável.

Um painel internacional de especialistas definiu a remissão parcial com terapia mínima como a presença de novas lesões transitórias que cicatrizam em uma semana, enquanto o paciente está recebendo terapia mínima por pelo menos dois meses. Além disso, remissão completa com terapia mínima é a ausência de lesões novas ou estabelecidas ou prurido enquanto o paciente estiver recebendo terapia mínima por pelo menos dois meses. Além disso, os especialistas classificam recorrência/exacerbação como o aparecimento de três ou mais lesões em um mês ou uma lesão eczematosa grande (> 10 cm) que não cicatriza em uma semana, ou extensão de lesões estabelecidas ou prurido diário em paciente que alcançou o controle da doença.³⁴ Considerando esse período, o seguimento dos estudos incluídos foi apropriado para a análise de eficácia, embora períodos mais longos pudessem avaliar melhor a recorrência e outros eventos adversos de longo prazo.

Como o PB causa exacerbações autolimitadas, que duram de vários meses a anos, o manejo envolve melhora na qualidade de vida com eventos adversos mínimos.²³ Em estudos que avaliaram o DP em dermatite atópica, o controle do prurido mostrou aumento importante na satisfação do paciente; portanto, achados semelhantes podem ser esperados para o tratamento do PB.^{35,36}

Após a interrupção do tratamento, aproximadamente metade dos pacientes apresenta recorrência, mais comumente nos primeiros três meses.^{23,37} A literatura sugere que a descontinuação da terapia inicial antes de 16 semanas leva a taxas de recorrência mais altas; portanto, a terapia prolongada pode mostrar resultados superiores.³¹ Desse modo, a terapia de manutenção desempenha papel importante no PB, que consiste em corticosteroides em baixas doses ou clobetasol tópico continuado por até seis meses após a remissão clínica.²³ Entretanto, não houve diferença nas taxas de recorrência entre os grupos na presente metanálise.

A alta heterogeneidade demonstrada nos resultados do presente estudo deve-se a diferentes fatores. O prurido e os eventos adversos do NRS, por exemplo, podem ser afetados pelo não cegamento de indivíduos e examinadores. Enquanto isso, Zhang et al. adicionaram azatioprina a ambos os regimes de tratamento, o que poderia ter impactado os resultados de tempo para redução gradual e dosagem cumulativa de metilprednisolona.¹

Além disso, os desfechos em relação à dosagem e redução gradual de corticosteroides não foram relatados por todos os estudos incluídos, limitando os achados do presente estudo

em virtude do viés da falta de dados. A impossibilidade de coletar dados dos estudos referentes à eosinofilia e à dosagem do nível de IgE não impactou os resultados do presente estudo, uma vez que esses eram desfechos secundários e não representavam desfechos clínicos.

Considerando que a presente metanálise incluiu estudos retrospectivos com amostras pequenas, os resultados têm implicações limitadas na prática clínica. Outra limitação é que a análise de desfechos secundários, como remissão parcial e tempo até a remissão, não foi viável, pois não havia dados suficientes acessíveis. Além disso, o risco geral de viés foi considerado moderado para os quatro estudos, o que levanta preocupações quanto à validade das evidências apresentadas. Esses dados podem ser importantes para orientar ensaios posteriores, uma vez que há apenas um ensaio clínico randomizado em andamento registrado em clinicaltrials.gov.³⁸

Portanto, o DP demonstrou resultados promissores, com redução relevante no tempo até a interrupção de formação de novas bolhas e desfechos clínicos como prurido de acordo com o BPDAL e NRS, sem aumentar a recorrência ou eventos adversos. No entanto, a qualidade das evidências ainda é baixa e ensaios randomizados controlados devem ser conduzidos para atestar a real eficácia e segurança do DP no tratamento do PB moderado a grave.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Júlia Opolski Nunes da Silva: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Rodrigo Ribeiro e Silva: Obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados; análise estatística; obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Paulo Victor Zattar Ribeiro: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Patrícia Silva Farah: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Raquel Bissacotti Steglich: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Zhang Y, Xu Q, Chen L, Chen J, Zhang J, Zou Y, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Front Immunol*. 2021;12:738907.
- Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hoffmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol*. 2008;128:415–26.
- Lin Z, Zhao Y, Li F, Li J, Huang X. Efficacy and safety of biological agents for pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2023;62:1000–8.
- Patel PM, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A review comparing international guidelines for the management of bullous pemphigoid, pemphigoid gestationis, mucous membrane pemphigoid, and epidermolysis bullosa acquisita. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:557–65.
- Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM. Practical management of the most common autoimmune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:441–55.
- Messingham KAN, Onoh A, Vanderah EM, Giudice GJ, Fairley JA. Functional characterization of an IgE-Class monoclonal antibody specific for the bullous pemphigoid autoantigen, BP180. *Hybridoma (Larchmt)*. 2012;31:111–7.
- Yang J, Gao H, Zhang Z, Tang C, Chen Z, Wang L, et al. Dupilumab combined with low-dose systemic steroid therapy improves efficacy and safety for bullous pemphigoid. *Dermatologic Therapy*. 2022;35:e15648.
- Shirley M. Dupilumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77:1115–21.
- Huang D, Zhang Y, Yu Y, Jiang Y, Kong L, Ding Y, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab for severe bullous pemphigoid: a prospective cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2023;125:111157.
- Qi W, Rushan X. The efficacy and safety of dupilumab combined with methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid in China. *Int Immunopharmacol*. 2023;118:110050.
- Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, omalizumab, and dupilumab treatment outcomes in bullous pemphigoid: a systematic review. *Front Immunol*. 2022;13:928621.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
- Meador N, King K, Llewellyn A, Norman G, Brown J, Rodgers M, et al. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. *Syst Rev*. 2014;3:89.
- Cochrane Training. GRADE Handbook. Acesso em 4 jan. 2024. Disponível em: <https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Moghadam P, Tancrede E, Bouaziz J-D, Kallout J, Bedane C, Begon E, et al. Efficacy and safety of dupilumab in bullous pemphigoid: a retrospective multicentric study of 36 patients. *Br J Dermatol*. 2023;189:244–6.
- Liuqi Z, Yan C, Danyang C, Birao F, Rui W, Panpan S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in the treatment of 21 cases of bullous pemphigoid: a retrospective study. *Chin J Dermatol*. 2022;480–5.
- Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, Yiu N, Yang B, et al. Evaluation of dupilumab in patients with bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2023;159:953–60.
- Learned C, Cohen SR, Cunningham K, Alsukait S, Santiago S, Lu J, et al. Long-term treatment outcomes and safety of dupilumab as a therapy for bullous pemphigoid: a multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:378–82.
- Abdat R, Waldman RA, De Bedout V, Czernik A, Mcleod M, King B, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:46–52.
- Velin M, Dugourd PM, Sanchez A, Bahadoran P, Montaudie H, Passeron T. Efficacy and safety of methotrexate, omalizumab and dupilumab for bullous pemphigoid in patients resistant or contraindicated to oral steroids. A monocentric real-life study. *Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e539–42.
- Hu L, Huang R, Jiang F, You S, Wu Q. Concomitant use of dupilumab with glucocorticoid in bullous pemphigoid reduces disease severity: a preliminary study. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11:e924.
- Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: a review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:513–28.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346:321–7.
- Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol*. 2015;172:867–77.
- Sticherling M, Franke A, Aberer E, Gläser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol*. 2017;177:1299–305.
- Monshi B, Gulz L, Piringer B, Wiala A, Kivaranovic D, Schmidt M, et al. Anti-BP180 autoantibody levels at diagnosis correlate with 1-year mortality rates in patients with bullous pemphigoid. *Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1583–9.
- Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2017;85:77–84.
- Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007;143:1536–42.
- Daniel BS, Borradori L, Hall RP 3rd, Murrell DF. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011;29:613–20.
- Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1630–8.
- Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, Yiu N, Yang B, et al. Evaluation of dupilumab in patients with bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2023;159:953–60.
- Singh S, Kirtschig G, Anchan VN, Chi C-C, Taghipour K, Boyle RJ, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;8:CD002292.

34. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:479–85.
35. Hashimoto T, Kursewicz CD, Fayne RA, Nanda S, Shah SM, Nattkemper L, et al. Pathophysiologic mechanisms of itch in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:53–62.
36. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:S28–36.
37. Bernard P, Reguiai Z, Tancrede-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol.* 2009;145:537–42.
38. Regeneron Pharmaceuticals. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in adult patients with bullous pemphigoid. clinicaltrials.gov; 2023.



ARTIGO ORIGINAL

Dermatite das mãos: experiência de seis anos em hospital terciário de referência no Brasil^{☆,☆☆}



Larissa Relva da Fonte Gonçalves Endlich^{ID*}, Luciana Paula Samorano^{ID},
Ricardo Spina Nunes^{ID} e Vitor Manoel Silva dos Reis^{ID}

Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 25 de junho de 2024; aceito em 11 de agosto de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Dermatite alérgica de contato;
Dermatite irritante;
Dermatite ocupacional;
Dermatoses da mão;
Eczema;
Eczema disidrótico

Resumo

Fundamentos: A dermatite das mãos (DM) é doença inflamatória cutânea prevalente com impacto socioeconômico significativo.

Objetivos: Caracterizar a população de pacientes com DM monitorados no Departamento de Dermatologia de hospital terciário.

Métodos: Foi realizado estudo transversal, retrospectivo e descritivo por meio da análise de prontuários de pacientes com DM atendidos no Ambulatório de Alergia do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 1º de março de 2016 e 31 de agosto de 2022.

Resultados: Dos 175 pacientes, 73,3% eram mulheres, e a média de idade de início do quadro foi de 41,7 anos. Houve associação estatisticamente significativa entre as categorias ocupacionais e a presença de dermatite ocupacional. Os casos foram classificados como dermatite de contato irritante (49,7%), dermatite de contato alérgica (57,1%) e DM vesicular endógena (3,4%). Foi observada frequência estatisticamente significativa maior de positividade dos testes de contato para metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona (MCI/MI) e sulfato de níquel nas pacientes femininas e para bicromato de potássio e carba mix nos masculinos. O DLQI foi avaliado em 77 pacientes, e o escore médio foi de 7,8 pontos.

Limitações do estudo: As limitações incluem a coleta de dados em prontuários médicos, que apresentavam falta de algumas informações. Além disso, por se tratar de estudo transversal, não foi possível avaliar relações de causa e efeito entre as variáveis.

Conclusões: Os presentes dados reforçam a importância dos testes de contato na investigação da DM e destacam as altas taxas de sensibilidade a MCI/MI e ao sulfato de níquel em mulheres brasileiras e ao bicromato de potássio e carba mix em homens brasileiros.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.010>

☆ Como citar este artigo: Endlich LRFG, Samorano LP, Nunes RS, Reis VMS. Hand dermatitis: a 6-year experience in a tertiary referral Brazilian hospital. An Bras Dermatol. 2025;100:439–46.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: larissarelvarendlich@gmail.com (L.R. Endlich).

Introdução

A dermatite das mãos (DM) é doença inflamatória cutânea que geralmente começa na terceira década de vida,¹ com prevalência ao longo da vida de 14,5% na população geral e taxa de incidência combinada de 7,3 casos/1000 pessoas-ano.¹ A condição é responsável por mais de 80% de todas as dermatites ocupacionais.^{2,3}

Os subtipos de eczema exógeno da mão incluem dermatite de contato irritativa (DCI) e dermatite de contato alérgica (DCA).³ O primeiro consiste em reação cutânea inespecífica ao contato com produto químico tóxico ou irritante, que pode ocorrer já na primeira exposição.²⁻⁴ Por outro lado, a DCA é reação imune tardia do tipo IV ao contato com alérgeno em indivíduo sensibilizado.⁵ Seu diagnóstico é confirmado quando há reação positiva do teste de contato à substância e exposição relevante, documentada ou suspeita, à mesma.³⁻⁵

A dermatite vesicular endógena das mãos, anteriormente conhecida como pompholyx ou eczema disidrótico, é forma de doença endógena que apresenta etiologia pouco compreendida.³ Manifesta-se com erupções vesiculares recorrentes nas mãos, geralmente simétricas e pruriginosas, na ausência de alergia de contato relevante ou irritantes que possam causar DM.^{2,3,5}

Como o eczema das mãos tende a ser multifatorial, geralmente não é possível identificar e eliminar o fator causador para curar a condição.^{4,6} Além das medidas comportamentais, o tratamento envolve opções tópicos e sistêmicas, dependendo da gravidade da doença,⁷ e deve ser iniciado o mais cedo possível, uma vez que a resistência ao tratamento tópico é comumente observada na doença crônica.^{4,6}

Em geral, o prognóstico para a condição é ruim.³ Em um seguimento de 15 anos de eczema das mãos, 44% dos pacientes relataram sintomas durante o ano anterior e 12% relataram sintomas contínuos durante todo o período de seguimento.⁸ Em relação à doença ocupacional, outra investigação constatou que apenas 19,3% dos pacientes relataram remissão completa do eczema após cinco anos.⁹

A DM é doença altamente prevalente, com impacto físico, psicológico, social e econômico negativo.^{6,10,11} A doença gera custos diretos e indiretos do tratamento em virtude das horas de trabalho perdidas.^{3,12}

O presente estudo teve como objetivo caracterizar a população de DM atendida no Serviço de Dermatologia de um hospital terciário de São Paulo, Brasil. Foram coletados dados epidemiológicos e clínicos de pacientes com DM; os subtipos da doença e os resultados de testes de contato são descritos.

Métodos

Desenho e sujeitos do estudo

Foi realizado estudo transversal, retrospectivo e descritivo, por meio da análise dos prontuários de pacientes com DM, monitorados no Ambulatório de Alergia do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). O comitê de ética local aprovou a investigação (número do protocolo de aprovação: CAAE 58151222.0.0000.0068).

Foram incluídos nas análises pacientes com DM monitorados entre 1º de março de 2016 e 31 de agosto de 2022. O diagnóstico de DM foi clinicamente estabelecido, excluindo diagnósticos diferenciais, e foi apoiado por exames complementares, se aplicável. Os critérios de exclusão incluíram pacientes que não apresentavam DM, pacientes com lesões eczematosas em outros locais que não mãos e pés, aqueles que não realizaram o teste de contato ou cujo teste apresentou resultados inconclusivos, além dos pacientes com prontuários incompletos.

Avaliações de prontuários médicos

Os prontuários dos pacientes foram avaliados para obtenção dos seguintes dados: idade de início da DM; idade da primeira consulta no ambulatório; gênero; ocupação; tabagismo; diagnóstico de dermatite atópica (DA) de acordo com os critérios de Hanifin e Rajka;¹³ outras comorbidades; subtipo de DM e suas características ao exame dermatológico; resultados dos testes de contato; e tratamentos prescritos durante o seguimento.

Além disso, os escores do *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI) foram coletados dos prontuários, de acordo com o questionário aplicado em até 30 dias após a primeira visita do paciente ao ambulatório.¹⁴ Hongbo et al. propuseram o seguinte sistema de faixas para o escore DLQI: 0-1: nenhum efeito na qualidade de vida (QV) do paciente; 2-5: efeito pequeno; 6-10: efeito moderado; 11-20: efeito muito grande; e 21-30: efeito extremamente grande na QV do paciente.¹⁵

O eczema ocupacional das mãos é doença inflamatória da pele das mãos causada ou agravada pela exposição ocupacional.¹² Neste estudo, a dermatite de contato alérgica ocupacional foi identificada quando o paciente apresentou resultado positivo no teste de contato para exposição ocupacional.¹² Por outro lado, dermatite de contato irritativa ocupacional foi definida quando não houve resultados positivos no teste de contato para exposição ocupacional, mas houve exposição ocupacional relevante para irritantes.¹²

Testes de contato

Os testes de contato seguiram as recomendações do Grupo Brasileiro de Estudos sobre Dermatite de Contato.¹⁶ As 30 substâncias da bateria padrão brasileira (fornecidas pela Endo-Derme Formulas Magistrais Ltda, São Paulo, Brasil) foram padronizadas, posicionadas nos recipientes e aplicadas, preferencialmente, na região dorsal superior do paciente.¹⁵ De acordo com o histórico de exposição, também foi aplicada a bateria de cosméticos (fornecida pela Endo-Derme Formulas Magistrais Ltda, São Paulo, Brasil).¹⁶

Os testes foram removidos 48 horas após a aplicação para a primeira leitura (D2). A segunda leitura foi realizada 96 horas após a aplicação dos testes (D4). Os resultados foram interpretados de acordo com a manifestação clínica no local do teste: negativo (–); duvidoso (?); reação fraca (+); reação forte (++); e reação muito forte (+++).¹⁷ O teste foi considerado sugestivo de sensibilização pela substância quando houve resultado (++) ou (+++) no D4.¹⁷ Entretanto, em caso de diminuição da positividade entre D2 e D4, o teste foi considerado negativo, sugestivo de irritação primária.¹⁶

Resultado positivo foi considerado relevante quando houve exposição documentada ou suspeita à substância.³⁻⁵

Análise estatística

As variáveis qualitativas e quantitativas foram analisadas por meio de frequências absolutas e relativas e pela média, mediana, desvio padrão, valores mínimos e máximos, percentis 25 e 75 (variáveis quantitativas). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre dois grupos independentes foi realizada pelo teste *t* de Student (dados de distribuição normal) e pelo teste de Mann-Whitney (dados sem distribuição normal), enquanto a comparação entre três grupos foi avaliada pelo teste de Kruskal-Wallis. A associação entre as variáveis qualitativas foi realizada pelo teste Qui-Quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Os dados foram analisados pelo *software* SPSS for Windows v.25, adotando-se nível de significância de 5%.

Resultados

Durante o período investigado, 188 pacientes com DM foram atendidos no Ambulatório de Alergia do Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 175 pacientes foram incluídos no estudo.

Dentre os pacientes incluídos, 129 (73,7%) eram do gênero feminino. A média de idade no início das manifestações clínicas foi de 41,7 anos (variação de 2,9 a 74,2), e a média de idade no início do seguimento ambulatorial foi de 45,5 anos (variação de 13,8 a 75,5). O tempo médio entre o início dos sintomas e o início do seguimento ambulatorial foi de 46,0 meses (variação de 0 a 360).

As ocupações declaradas foram agrupadas em categorias. A categoria ocupacional mais frequente foi a de cuidados domésticos (tabela 1). Na amostra, 107 pacientes (61,1%) foram classificados como portadores de doença ocupacional.

Houve associação estatisticamente significativa entre as categorias de ocupação e a DM como dermatite ocupacional ($p < 0,001$). Como demonstrado na tabela 1, a maior prevalência de doença ocupacional foi observada em profissionais com funções de limpeza e arrumação em ambientes não domésticos ($n = 16$; 94,1%), profissionais de cuidados de beleza ($n = 12$; 92,3%) e ocupações relacionadas a cuidados domésticos ($n = 37$; 86,0%).

Em relação ao hábito de fumar, 72% ($n = 103$; n total = 143) nunca fumaram, 13,3% pararam de fumar antes de iniciar o seguimento no ambulatório e 14,7% eram fumantes ativos.

Na amostra, 12 pacientes (6,9%) apresentavam DA, 18 (10,3%) apresentavam diagnóstico de transtornos psiquiátricos (depressão, ansiedade e esquizofrenia) e 21 (12,0%) tinham asma ou rinite alérgica.

De acordo com as manifestações clínicas, os pacientes foram divididos em dois grupos: dermatite disidrosiforme (apresentação predominante com vesículas) e dermatite não disidrosiforme. No primeiro grupo foram incluídos 74 pacientes (42,3%), e no outro, 101 participantes (57,7%). Lesões nas palmas e dorso das mãos estavam presentes em 75,4% ($n = 132$) e 43,1% ($n = 75$) dos pacientes, respectivamente; 26,9% dos pacientes do estudo ($n = 47$) apresentavam lesões em ambas as locais. Além disso, 36,0% ($n = 63$) dos pacientes manifestaram lesões nos pés.

Trinta e três pacientes com DM (18,9%) foram submetidos a exame anatomopatológico, cujos resultados apoiaram o diagnóstico de eczema. Cento e vinte e seis pacientes (72,0%) tiveram teste de contato positivo, dos quais 100 foram considerados relevantes. Assim, 57,1% dos pacientes do estudo apresentaram teste de contato positivo e relevante, enquanto 14,9% apresentaram resultado positivo irrelevante e 28,0% tiveram teste de contato negativo.

Com base nos resultados dos testes de contato e nas manifestações clínicas, os pacientes foram classificados em DCI ($n = 69$; 39,4%), DCA ($n = 82$; 46,8%), DCI e DCA simultaneamente ($n = 18$; 10,3%) e DM vesicular endógena ($n = 6$; 3,4%). Os antígenos mais frequentemente associados aos testes de contato positivos relevantes foram sulfato de níquel, metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona (MCI/MI - Kathon CG) e mix de fragrâncias (25,7%, 24,0% e 14,3%, respectivamente; tabela 2).

As mulheres apresentaram maior positividade para MCI/MI ($n = 36$; 27,9%) e sulfato de níquel ($n = 39$; 30,2%) em comparação aos homens ($n = 6$; 13,0%, para ambos os antígenos), e essa associação foi estatisticamente significativa (tabela 2). Por outro lado, os pacientes masculinos apresentaram maior positividade para bicromato de potássio ($n = 7$; 15,2%) e carba mix ($n = 5$; 10,9%) em comparação aos femininos ($n = 5$; 3,9% e $n = 3$; 2,3%, respectivamente), também com significância estatística (tabela 2).

Pacientes com eczema disidrosiforme tiveram testes de contato positivos para MCI/MI em 37,8% dos casos ($n = 28$), em comparação com positividade de 13,9% ($n = 14$) em pacientes sem eczema disidrosiforme ($p < 0,001$). Além disso, foi observada maior porcentagem de positividade do teste de contato para sulfato de níquel e para fenilendiamina em pacientes com eczema disidrosiforme em comparação com aqueles com eczema não disidrosiforme: 35,1% ($n = 26$) vs. 18,9% ($n = 19$) e 8,1% ($n = 6$) vs. 1,0% ($n = 1$), com $p = 0,015$ e $p = 0,043$, respectivamente.

O DLQI foi avaliado em 77 pacientes, e o escore médio foi de 7,8 pontos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os escores do DLQI e as características epidemiológicas, clínicas e de tratamento dos pacientes.

Em relação ao tratamento da doença, foram prescritos emolientes para todos os pacientes e corticosteroides tópicos para 174 (99,4%) deles. O tacrolimus tópico foi utilizado em quatro pacientes (2,3%), enquanto o creme de ureia foi administrado em cinco casos (2,9%). Antibióticos foram prescritos por via oral em 13 casos (7,4%) e topicamente em 17 pacientes (9,7%). Anti-histamínicos orais foram usados em 140 casos (80%). Cinquenta e quatro pacientes (30,9%) receberam ciclos de prednisona oral para otimizar o controle clínico. Metotrexato foi administrado a três pacientes para controle de doença recalcitrante. Na série, 43 (24,6%) pacientes receberam alta do ambulatório por controle regular das manifestações clínicas.

Dos 87 pacientes com DCI, 62 eram mulheres (71,3%). A categoria ocupacional mais frequente foi a de cuidados domésticos ($n = 21$; 24,1%), seguida de funções administrativas ($n = 18$; 20,7%). A maioria desses casos ($n = 68$; 78,2%) apresentou-se clinicamente como eczema não disidrosiforme, em comparação com 37,5% ($n = 33$) dos pacientes com outros diagnósticos – DCA e dermatite vesicular endógena das mãos ($p < 0,001$). As lesões localizavam-se principal-

Tabela 1 Ocupações dos participantes do estudo agrupadas em categorias, Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP, março de 2016 a agosto de 2022

Categoria ocupacional	Profissões declaradas	n = 174 (n _{faltantes} = 1); n (%)	Dermatite ocupacional	
			Não (n = 67); n (%)	Sim (n = 107); n (%)
Ocupações relacionadas ao cuidado doméstico	Donas de casa, cuidadores de idosos e trabalhadores domésticos	43 (24,7)	6 (14,0)	37 (86,0)
Profissionais de beleza	Cabeleireiros, barbeiros, esteticistas, manicures e massoterapeutas	13 (7,5)	1 (7,7)	12 (92,3)
Profissionais de saúde	Médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, técnicos de imobilização ortopédica e órteses, agentes comunitários de saúde, fisioterapeutas, dentistas e instrumentadores cirúrgicos	17 (9,8)	5 (29,4)	12 (70,6)
Profissionais da indústria e metalurgia mecânica	Funcionários da indústria química e metalúrgica	5 (2,9)	1 (20,0)	4 (80,0)
Ocupações relacionadas à construção	Pedreiros, pintores e encanadores	16 (9,2)	4 (25,0)	12 (75,0)
Profissionais com funções de limpeza e arrumação em ambientes não domésticos	Zeladores e faxineiros	17 (9,8)	1 (5,9)	16 (94,1)
Profissionais envolvidos com o preparo de alimentos e serviços em ambientes não domésticos	Cozinheiros e mordomos	8 (4,6)	4 (50,0)	4 (50,0)
Profissionais com funções administrativas e/ou que exerçam funções em empresas, comércio, telecomunicações ou serviços de transporte	Profissionais de recursos humanos, supervisores de vendas, caixas, assistentes logísticos, atendentes, auditores, recepcionistas, vendedores, assistentes administrativos, comerciantes, motoristas, instaladores de telecomunicações, estoquistas, <i>designers</i> gráficos e distribuidores de panfletos	32 (18,4)	27 (84,4)	5 (15,6)
Profissionais rurais	Trabalhadores rurais	1 (0,6)	0	1 (100)
Artistas	Artesãos, gravadores, fotógrafos, artistas de circo e costureiras	6 (3,4)	2 (33,3)	4 (66,7)
Ocupações relacionadas à educação	Professores e alunos	9 (5,2)	9 (100)	0
Profissionais aposentados e inativos	Aposentados, profissionais desempregados e aqueles afastados temporariamente das atividades laborais	7 (4,0)	7 (100)	0

HC-FMUSP, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

mente nas palmas das mãos (n = 60; 69,0%), seguidas do dorso das mãos (n = 34; 39,1%); o envolvimento dos pés foi observado em 28 pacientes (32,2%). A frequência de lesões nas palmas das mãos foi menor no grupo de DCI do que no grupo de outro diagnóstico (n = 72; 81,8%), e essa associação foi estatisticamente significativa (p = 0,048). Vinte pacientes (23,0%) com DCI faziam uso de prednisona oral, em comparação com 34 pacientes (38,6%) com outro diagnóstico (p = 0,025). Além disso, entre os pacientes que receberam alta por controle regular do quadro, 65,1% (n = 28) tinham DCI, em comparação com 44,7% (n = 59), daqueles que não receberam alta (p = 0,020).

Cem pacientes foram classificados como DCA (80% mulheres). Entre os pacientes com DCA, a categoria ocupacional mais frequente foi a de cuidados domésticos (n = 27; 27,0%), seguida por funções administrativas (n = 19; 19,0%) e profissionais de cuidados de beleza (n = 11; 11,0%). A maioria

dos casos (n = 53; 53,0%) apresentou-se clinicamente como eczema disidrosiforme, em comparação com apenas 28,0% (n = 21) dos pacientes com outros diagnósticos (p = 0,001). Em relação à topografia das lesões, 81,0% (n = 81) dos pacientes manifestaram lesões nas palmas das mãos (n = 81), 49,0% (n = 49) no dorso das mãos e 37,0% (n = 37) também apresentaram acometimento dos pés. A frequência de lesões no dorso das mãos foi maior nesse grupo (n = 49; 49,5%) em comparação com aqueles com outro diagnóstico (n = 26; 34,7%), com significância estatística (p = 0,050). Prednisona oral foi prescrita para 40,0% desses indivíduos durante o seguimento, em comparação com apenas 18,7% dos pacientes com outros diagnósticos (p = 0,002). Entre os pacientes que receberam alta por controle regular do quadro, apenas 32,6% (n = 14) apresentavam DCA, em comparação com 65,2% (n = 86) daqueles que não receberam alta (p < 0,001).

Tabela 2 Resultados do teste de contato para pacientes com dermatite das mãos monitorados no Departamento de Dermatologia do HC-FMUSP, de março de 2016 a agosto de 2022

Substâncias testadas		Testes de contato positivos relevantes (n = 175); n (%)	Testes de contato positivos relevantes por gênero		Valor de p
			Gênero masculino (n = 46); n (%)	Gênero feminino (n = 129; n (%))	
Bálsamo do Peru	Sim	6 (3,4)	0	6 (4,7)	0,342 ^a
	Não	169 (96,6)	46 (100)	123 (95,3)	
PPD mix	Sim	5 (2,8)	0	5 (3,9)	0,328 ^a
	Não	170 (97,1)	46 (100)	124 (96,1)	
Hidroquinona	Sim	2 (1,1)	1 (2,2)	1 (0,8)	0,458 ^a
	Não	173 (98,8)	45 (97,8)	128 (99,2)	
Bicromato de potássio	Sim	12 (6,8)	7 (15,2)	5 (3,9)	0,015 ^a
	Não	163 (93,1)	39 (84,8)	124 (96,1)	
Propilenoglicol	Sim	1 (0,6)	1 (2,2)	0	0,263 ^a
	Não	174 (99,4)	45 (97,8)	129 (100)	
Neomicina	Sim	4 (2,3)	2 (4,3)	2 (1,6)	0,283 ^a
	Não	171 (97,7)	44 (95,7)	127 (98,4)	
MCI/MI	Sim	42 (24,0)	6 (13,0)	36 (27,9)	0,043 ^b
	Não	133 (76,0)	40 (87,0)	93 (72,1)	
Cloreto de cobalto	Sim	11 (6,3)	4 (8,7)	7 (5,4)	0,482 ^a
	Não	164 (93,7)	42 (91,3)	122 (94,6)	
Tiuram mix	Sim	8 (4,6)	3 (6,5)	5 (3,9)	0,435 ^a
	Não	167 (95,4)	43 (93,5)	124 (96,1)	
Etilenodiamina	Sim	1 (0,6)	0	1 (0,8)	0,999 ^a
	Não	174 (99,4)	46 (100)	128 (99,2)	
Mix de fragrâncias	Sim	25 (14,3)	4 (8,7)	21 (16,3)	0,207 ^b
	Não	150 (85,7)	42 (91,3)	108 (83,7)	
MBT mix	Sim	1 (0,6)	1 (2,2)	0	0,263 ^a
	Não	174 (99,4)	45 (97,8)	129 (100)	
Quinolina mix	Sim	1 (0,6)	0	1 (0,8)	0,999 ^a
	Não	174 (99,4)	46 (100)	128 (99,2)	
Resina epóxi	Sim	1 (0,6)	1 (2,2)	0	0,263 ^a
	Não	174 (99,4)	45 (97,8)	129 (100)	
Timerosal	Sim	17 (9,7)	5 (10,9)	12 (9,3)	0,775 ^b
	Não	158 (90,3)	41 (89,1)	117 (90,7)	
Terebintina	Sim	5 (2,9)	1 (2,2)	4 (3,1)	0,999 ^a
	Não	170 (97,1)	45 (97,8)	125 (96,9)	
Carba mix	Sim	8 (4,6)	5 (10,9)	3 (2,3)	0,030 ^a
	Não	167 (95,4)	41 (89,1)	126 (97,7)	
Prometazina	Sim	3 (1,7)	1 (2,2)	2 (1,6)	0,999 ^a
	Não	172 (98,3)	45 (97,8)	127 (98,4)	
Sulfato de níquel	Sim	45 (25,7)	6 (13,0)	39 (30,2)	0,022 ^b
	Não	130 (74,3)	40 (87,0)	90 (69,8)	
Colofônio	Sim	8 (4,6)	3 (6,5)	5 (3,9)	0,435 ^a
	Não	167 (95,4)	43 (93,5)	124 (96,1)	
Parafenilenodiamina	Sim	7 (4,0)	0	7 (5,4)	0,192 ^a
	Não	168 (96,0)	46 (100)	122 (94,6)	
Formaldeído	Sim	7 (4,0)	1 (2,2)	6 (4,7)	0,677 ^a
	Não	168 (96,0)	45 (97,8)	123 (95,3)	
Germall 115	Sim	1 (0,6)	1 (2,2)	0	0,263 ^a
	Não	174 (99,4)	45 (97,8)	129 (100)	
Resina de tosilamida-formaldeído	Sim	8 (4,6)	0	8 (6,2)	0,113 ^a
	Não	167 (95,4)	46 (100)	121 (93,8)	
Trietanolamina	Sim	12 (6,8)	2 (4,3)	10 (7,8)	0,734 ^a
	Não	163 (93,1)	44 (95,7)	119 (92,2)	
Bronopol	Sim	3 (1,7)	0	3 (2,3)	0,567 ^a
	Não	172 (98,3)	46 (100)	126 (97,7)	
Clorexidina	Sim	1 (0,6)	0	1 (0,8)	0,999 ^a
	Não	174 (99,4)	46 (100)	128 (99,2)	

Tabela 2 (Continuação)

Substâncias testadas		Testes de contato positivos relevantes (n = 175); n (%)	Testes de contato positivos relevantes por gênero		Valor de p
			Gênero masculino (n = 46); n (%)	Gênero feminino (n = 129; n (%))	
Dietanolamida de ácido graxo de coco	Sim	2 (1,1)	1 (2,2)	1 (0,8)	0,458 ^a
	Não	173 (98,8)	45 (97,8)	128 (99,2)	

^a Teste exato de Fisher.^b Teste Qui-Quadrado de Pearson.

HC-FMUSP, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O valor de p demonstra a associação entre as variáveis gênero e positividade no teste de contato para cada substância avaliada.

Seis pacientes apresentaram dermatite vesicular endógena das mãos. Quatro desses pacientes (66,7%) receberam alta por controle regular do quadro.

Discussão

O presente estudo revela a experiência de seis anos e meio com o tratamento de DM em ambulatório especializado em Dermatologia de um hospital terciário brasileiro. Na amostra, 73,3% dos pacientes eram do gênero feminino, com média de idade de 42 anos no início das manifestações clínicas. Gênero feminino tem sido considerado fator de risco para o desenvolvimento de eczema nas mãos, o que provavelmente se deve à maior exposição a fatores desencadeantes, uma vez que ocupações predominantemente femininas relacionadas com estética, limpeza e saúde envolvem contacto frequente das mãos com umidade e produtos de higiene.^{1,18-20} Deve-se considerar também que as mulheres provavelmente procuram atendimento médico com mais frequência.²¹ A distribuição por gênero e a média de idade de início do eczema foram semelhantes no presente estudo e em uma investigação brasileira publicada recentemente.²⁰

Em relação ao tempo médio relativamente longo (46 meses) entre o início do quadro e o início do seguimento ambulatorial, isso possivelmente reflete a demora dos pacientes em procurar atendimento médico, por não considerarem a DM uma doença ou mesmo por não conhecerem as opções de tratamento.^{3,22} Também é possível que a condição não seja valorizada ou diagnosticada com precisão por alguns profissionais de saúde.^{3,22}

Observou-se associação estatisticamente significativa entre as categorias ocupacionais e o diagnóstico de dermatite ocupacional, com maior prevalência de doença ocupacional em profissionais com funções de limpeza e arrumação em ambientes não domésticos (94,1%), profissionais de cuidados de beleza (92,3%), ocupações relacionadas a cuidados domésticos (86,0%), profissionais da indústria e metalurgia mecânica (80,0%), profissionais da construção civil (75,0%) e profissionais de saúde (70,6%). Esses dados estão de acordo com a literatura brasileira recente.^{20,21} Um aumento na incidência de dermatite nas mãos geralmente está associado ao trabalho úmido, possivelmente em virtude do comprometimento da barreira cutânea.^{3,18,21,23} Além disso, algumas ocupações são frequentemente expostas a gatilhos alérgicos e irritantes. Uma revisão sistemática com metanálise demonstrou risco significativamente aumentado

de dermatite de contato em profissionais de saúde, cabeleiros, operários, pintores, metalúrgicos e faxineiros.²³

O escore médio do DLQI foi de 7,8 pontos, o que significa efeito moderado na QV do paciente, semelhante aos resultados de estudos anteriores.^{15,22,24-26} Deve-se considerar, entretanto, que esse instrumento pode não ser suficiente para analisar a magnitude do comprometimento da QV em pacientes com DM, uma vez que aspectos gravemente impactados, como a capacidade para o trabalho, são pouco representados, enquanto outros aspectos menos afetados pela doença são valorizados.¹⁷

Apenas 6,9% dos pacientes da presente amostra apresentavam DA, o que pode ter sido subestimado em virtude da ausência de manifestações clínicas da doença durante as consultas e da falta de precisão dos pacientes em identificar condição prévia. A exclusão de pacientes com lesões eczematosas em outros locais que não mãos e pés também pode explicar a menor frequência de pacientes com DA. A DA é considerada importante fator de risco para o desenvolvimento de DM.^{1,3,18-20,27,28} No estudo de coorte conduzido por Koskelo et al., a DA foi confirmada em 72,4% dos pacientes com eczema das mãos, enquanto na metanálise de Quaade et al. a proporção combinada de adultos com DM atual ou anterior e história de DA foi de 34,4%.^{1,19}

Observou-se que pacientes do gênero feminino apresentaram maior frequência de positividade para MCI/MI e sulfato de níquel nos testes de contato, enquanto os pacientes do gênero masculino apresentaram maior positividade para bicromato de potássio e carba mix. Os principais sensibilizadores encontrados no presente estudo estão de acordo com a literatura.^{20,21,29-36}

MCI/MI é utilizada como conservante em cosméticos, detergentes, tintas à base de água e produtos industriais. Portanto, a sensibilização ocorre principalmente em ocupações domésticas, trabalhadores de limpeza, esteticistas, pintores e trabalhadores industriais; alguns estudos apontaram o gênero feminino como fator de risco para essa sensibilização.²⁹⁻³¹ Espera-se redução nas taxas de sensibilidade a esse conservante no Brasil, uma vez que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu nota estipulando a restrição da concentração de MCI/MI em até 15 ppm em produtos pessoais comercializados no país, a ser cumprida antes de agosto de 2024.^{20,37}

O níquel é o principal alérgeno de contato na maioria dos países industrializados, com prevalência de aproximadamente 8% a 19% em adultos e forte predominância em

mulheres em comparação com homens (4 a 10 vezes).³² A exposição cutânea ocorre a partir de itens metálicos, detergentes e cosméticos, enquanto a exposição sistêmica ocorre por meio de alimentos, água, implantes cirúrgicos e materiais dentários.³²

O bicromato de potássio está presente em cimento e produtos de couro. É considerado o gatilho de dermatite de contato mais comum em trabalhadores da construção civil e foi demonstrada associação estatisticamente significativa entre sensibilização a essa substância e gênero masculino.^{33–35}

Carba mix é uma mistura de substâncias aceleradoras de borracha, usadas na produção industrial de borracha para sapatos, pneus e luvas.³⁶ Warshaw et al. demonstraram que os pacientes sensibilizados à carba mix eram mais propensos a ser do gênero masculino e a ter dermatite ocupacional em comparação com indivíduos que não reagiram a esse alérgeno.³⁶

Em relação ao tratamento da DM, os emolientes foram prescritos para todos os pacientes do estudo, considerados componente-chave no tratamento da DM, promovendo a recuperação da barreira epidérmica e ajudando a controlar os sintomas.⁷ Os corticosteroides tópicos, que são considerados tratamento farmacológico de primeira linha para DM, foram usados em quase todos os casos.⁴ Inibidores tópicos de calcineurina podem ser considerados em casos que requeiram tratamento em longo prazo.^{5,7} Na presente amostra, 31,0% dos pacientes receberam ciclos de prednisona oral para otimizar o controle clínico, e anti-histamínicos orais foram usados em 80,0% dos casos, principalmente para controle do prurido. Esses achados são semelhantes ao que já foi descrito e recomendado anteriormente.^{4,5,7}

Das mulheres estudadas, 62,0% apresentaram DCA nas mãos, enquanto esse diagnóstico foi confirmado em 43,5% dos pacientes homens. A categoria ocupacional relacionada ao cuidado domiciliar foi a mais frequente entre os pacientes com DCI e com DCA, o que coincide com a literatura brasileira recente.²⁰ A DCI de mãos manifestou-se como lesões nas palmas das mãos em 69,0% dos casos. Foi descrito que o eczema irritativo geralmente se limita aos locais de exposição, em geral as palmas das mãos e o dorso dos dedos.^{2,5} Entretanto, as lesões nas palmas das mãos, na presente amostra, foram mais prevalentes nos casos de DCA. Ressalta-se, nesse ponto, a limitação imposta pela coleta de dados dos prontuários e a dificuldade de estabelecer relação entre a etiologia e os achados clínicos da DM, que é doença com curso clínico dinâmico.²⁰ As lesões no dorso das mãos também foram mais prevalentes nos casos de DCA, o que está de acordo com a literatura, uma vez que é indicado que as lesões na DCA geralmente são bem demarcadas no local da exposição – principalmente no dorso das mãos, dedos e punhos.^{2,5}

A maioria dos pacientes que receberam alta do ambulatório após o controle clínico regular tinha diagnóstico de DCI, o que pode ser justificado pela possibilidade de controlar a condição irritante com alterações comportamentais, não dependendo da exclusão de um ou mais gatilhos específicos, como no caso das condições alérgicas, nas quais isso pode ser mais difícil de realizar. De fato, existem estudos que apontam a DCA como fator de risco para prognóstico ruim em longo prazo.³

Na presente amostra, os pacientes com eczema disidrosiforme apresentaram maior percentual de positividade do

teste de contato para MCI/MI, sulfato de níquel e parafe-nilenodiamina. A associação entre eczema disidrosiforme e sensibilização ao sulfato de níquel e à parafe-nilenodiamina já foi descrita na literatura.^{38–40} Esse aspecto reforça a importância de realizar testes de contato em pacientes com eczema das mãos.

Como limitações, destacam-se a coleta de dados dos prontuários, que em alguns casos apresentavam falta de informações, como escores do DLQI, tabagismo e topografia precisa das lesões. A frequência de pacientes com DA pode ter sido subestimada. Além disso, por se tratar de estudo transversal, não foi possível avaliar relações de causa e efeito entre as variáveis.

Conclusões

Esta investigação brasileira sobre DM apresenta aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos dos pacientes. Os dados do presente estudo reforçam a importância dos testes de contato na investigação da DM e destacam as altas taxas de sensibilidade a MCI/MI e ao sulfato de níquel em mulheres brasileiras e ao bicromato de potássio e carba mix em pacientes brasileiros masculinos.

O eczema das mãos é condição importante, pois sua alta prevalência e curso geralmente crônico é responsável por parcela significativa das doenças ocupacionais e compromete a QV dos pacientes. Devem ser desenvolvidas atividades de educação em saúde tanto para prevenir a doença quanto para promover seu controle o mais precocemente possível.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Larissa Relva da Fonte Gonçalves Endlich: Curadoria de dados; análise formal; investigação; metodologia; visualização, rascunho original do manuscrito.

Luciana Paula Samorano: Concepção; investigação; metodologia; administração do projeto; supervisão; validação; visualização; redação-revisão e edição do manuscrito.

Ricardo Spina Nunes: Análise formal; investigação.

Vitor Manoel Silva dos Reis: Concepção; investigação; metodologia; administração do projeto; supervisão; validação; visualização; redação-revisão e edição do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2021;84:361–74.

2. Alavi A, Skotnicki S, Sussman G, Sibbald RG. Diagnosis and treatment of hand dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25:371–80, quiz 381–2.
3. Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 Suppl 1:4–12.
4. Coenraads PJ. Hand eczema. *N Engl J Med*. 2012;367:1829–37.
5. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema-short version. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:77–85.
6. Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, Diepgen T, Dickinson-Blok JL, Xia J, et al. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD004055.
7. Elsner P, Agner T. Hand eczema: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 Suppl 1:13–21.
8. Meding B, Wrangsjö K, Järholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol*. 2005;152:975–80.
9. Olesen CM, Agner T, Ebbelhøj NE, Carøe TK. Factors influencing prognosis for occupational hand eczema: new trends. *Br J Dermatol*. 2019;181:1280–6.
10. Capucci S, Hahn-Pedersen J, Vilsbøll A, Kragh N. Impact of atopic dermatitis and chronic hand eczema on quality of life compared with other chronic diseases. *Dermatitis*. 2020;31:178–84.
11. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AK, Lee DE, Shi VY. Current and emerging therapies for hand eczema. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12840.
12. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol*. 2005;152:93–8.
13. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm-Venereol*. 1980;44–7.
14. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210–6.
15. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125:659–64.
16. Contact Dermatitis Brazilian Studying Group. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. *An Bras Dermatol*. 2000;75:147–56.
17. Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. *An Bras Dermatol*. 2013;88:879–88.
18. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population-prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2010;62:75–87.
19. Koskelo M, Sinikumpu SP, Jokelainen J, Huilaja L. Risk factors of hand eczema: a population-based study among 900 subjects. *Contact Dermatitis*. 2022;87:485–91.
20. Suzuki NM, Hafner MFS, Lazzarini R, Duarte IAG, Veasey JV. Patch tests and hand eczema: retrospective study in 173 patients and literature review. *An Bras Dermatol*. 2023;98:339–46.
21. Lazzarini R, Hafner MFS, Suzukia NM, Pasotti IM, Kraft MRPL. Occupational contact dermatitis: analysis of cases observed in a service not specialized in occupational dermatosis between 2004 and 2017. *An Bras Dermatol*. 2022;97:105–7.
22. Hald M, Berg ND, Elberling J, Johansen JD. Medical consultations in relation to severity of hand eczema in the general population. *Br J Dermatol*. 2008;158:773–7.
23. Schütte MG, Tamminga SJ, de Groene GJ, Kezic S, van der Molen HF. Work-related and personal risk factors for occupational contact dermatitis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2023;88:171–87.
24. Tauber M, Lourari S, Bérard E, Questel E, Redoules D, Giordano-Labadie F, et al., Therapeutic Education Group (GET) of the French Society of Dermatology (SFD). Positive change in hand care habits using therapeutic patient education in chronic hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2020;82:10–7.
25. Agner T, Anderson KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis*. 2008;59:43–7.
26. Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T. Quality of life and depression in a population of occupational hand eczema patients. *Contact Dermatitis*. 2006;54:106–11.
27. Mahler V. Hand dermatitis – differential diagnoses, diagnostics, and treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14:7–26, quiz 27–8.
28. Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, Johansen JD, Silverberg JI, Egeberg A, et al. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178:879–88.
29. Hernández Fernández CP, Borrego L, Mercader García P, Giménez Arnau AM, Sánchez Pérez J, Silvestre Salvador JF, et al. Sensitization to isothiazolinones in the Spanish Contact Dermatitis Registry (REIDAC): 2019–2021 epidemiological situation. *Contact Dermatitis*. 2023;88:212–9.
30. Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone-An analysis of Danish consecutive patients patch tested between 2005 and 2019. *Contact Dermatitis*. 2021;84:254–62.
31. Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, Sommerlund M, Johansen JD. Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009–2012). *Contact Dermatitis*. 2014;71:295–302.
32. Uter W, Strahwald J, Hallmann S, Johansen JD, Havmose MS, Kezic S, et al. Systematic review on skin adverse effects of important hazardous hair cosmetic ingredients with a focus on hairdressers. *Contact Dermatitis*. 2023;88:93–108.
33. Boyvat A, Kalay Yildizhan I. Patch test results of the European baseline series among 1309 patients in Turkey between 2013 and 2019. *Contact Dermatitis*. 2021;84:15–23.
34. Acer E, Erdogan HK, Batan T, Saracoglu ZN. European standard series patch test results in contact dermatitis patients in a tertiary care hospital. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54:206–10.
35. Lam WS, Chan LY, Ho SC, Chong LY, So WH, Wong TW. A retrospective study of 2585 patients patch tested with the European standard series in Hong Kong (1995–99). *Int J Dermatol*. 2008;47:128–33.
36. Warshaw EM, Gupta R, Dekoven JG, Fowler JF Jr, Silverberg JI, Atwater AR, et al. Patch testing to diphenylguanidine by the North American contact dermatitis group (2013–2016). *Dermatitis*. 2020;31:350–8.
37. Resolução de diretoria colegiada. RDC N° 528, de 4 DE AGOSTO DE 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-528-de-4-de-agosto-de-2021-337561592>>. Acesso em 31 jul. 2024.
38. Boonstra MB, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Patch test results of hand eczema patients: relation to clinical types. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:940–7.
39. Nielsen GD, Jepsen LV, Jørgensen PJ, Grandjean P, Brandrup F. Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Br J Dermatol*. 1990;122:299–308.
40. Gupta S, Pruthi S, Kumar A, Mahendra A. Common contact allergens in patients with chronic vesicular dermatitis of palms and soles: a retrospective study. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10:396–400.



ARTIGO ORIGINAL

Análise histopatológica da pele de transplantados renais submetidos a três esquemas diferentes de imunossupressão^{☆,☆☆}



Maria Victória Quaresma ^{a,c}, Luiz Sergio Azevedo ^{b,c}, Elias David-Neto ^{b,c}
e Mírian Nacagami Sotto ^{a,b,c,*}

^a Divisão de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Transplante Renal, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 30 de maio de 2024; aceito em 28 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Histopatologia;
Neoplasias cutâneas;
Terapia de
imunossupressão;
Transplante de rim

Resumo

Fundamentos: Os receptores de transplante renal (RTR) utilizam medicamentos imunossupressores combinados: um corticosteroide, um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) e um antimetabólico (azatioprina [AZA] ou um precursor do ácido micofenólico [MPA] – micofenolato mofetil ou sódico) ou um inibidor de mTOR (imTOR) – sirolimo ou everolimo. Esses tratamentos aumentam a incidência de neoplasias, sobretudo dos cânceres de pele não melanoma (CPNM).

Objetivos: Avaliar as alterações histopatológicas na pele de RTR sob três diferentes regimes imunossupressores: um imTOR (sirolimo ou everolimo) ou um antimetabólico (AZA ou MPA), comparando-os por grupos e com controles sadios.

Métodos: Estudo observacional, transversal e comparativo, em que 30 pacientes foram selecionados no Serviço de Transplante Renal e separados em três grupos: imTOR (n = 10), MPA (n = 10) e AZA (n = 10). O grupo controle foi formado por 10 indivíduos, voluntários, imunocompetentes não transplantados. Todos os RTR estavam em uso de tacrolimo e prednisona. Foram realizadas duas biopsias de pele íntegra de cada participante, uma em área fotoprotetida e outra em área fotoexposta. As amostras foram avaliadas sem conhecimento prévio do grupo ao qual o indivíduo pertencia.

Resultados: A alteração histopatológica mais significativa foi o adelgaçamento da epiderme no grupo imTOR, tanto na pele fotoexposta quanto na fotoprotetida.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.016>

☆ Como citar este artigo: Quaresma MV, Azevedo LS, David-Neto E, Sotto MN. Histopathological analysis of the skin of renal transplant recipients submitted to three different immunosuppression regimens. An Bras Dermatol. 2025;100:447–55.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: mnsotto@usp.br (M.N. Sotto).

Limitações do estudo: O estudo foi realizado em número limitado de pacientes, o que pode influenciar na representatividade dos resultados.

Conclusões: Apenas os RTR tratados com imTOR tiveram interrupção da proliferação epidérmica. Esses achados contribuem para a compreensão da influência dos três esquemas de imunossupressão e seus subsequentes efeitos potenciais no processo da carcinogênese.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A transplantação de órgãos, particularmente dos receptores de transplantes renais (RTR), teve avanço extraordinário, em grande parte pela otimização dos regimes imunossuppressores, contribuindo significativamente para a redução das taxas de rejeição do enxerto e o aumento da sobrevida tanto do órgão quanto do paciente. As estratégias utilizadas para reduzir a imunogenicidade envolvem o uso de fármacos que bloqueiam a ação das células do sistema imune.¹ Na fase de manutenção, emprega-se uma combinação de três classes terapêuticas: um corticosteroide (prednisona) associado a um inibidor de calcineurina (CNI) (tacrolimo [TAC] ou ciclosporina [CsA]) e a um agente antiproliferativo: a azatioprina (AZA) ou um precursor do ácido micofenólico (MPA) (micofenolato de mofetila [MMF] ou micofenolato sódico [MPS]). Alternativamente, um desses agentes pode ser substituído por um inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (imTOR, do inglês, *mammalian target of rapamycin*), como o everolimo (EVE) ou o sirolimo (SRL, também chamado de rapamicina). Mudanças posteriores, como minimizações e conversões, apenas são preconizadas quando motivadas por eventos adversos ou relacionados à falência de eficácia ou de segurança.²

O uso de medicação imunossupressora traz diversos efeitos secundários, entre eles os cutâneos, particularmente os cânceres de pele não melanoma (CPNM), responsáveis por cerca de 90% de todos os cânceres de pele em RTR, que apresentam epidemiologia e patogênese diferentes em comparação à população em geral.³⁻⁹ Com incidência muito maior em RTR, os CPNM geram morbidade e mortalidade substanciais em virtude de sua recorrência comum e maior potencial metastático. Dentre os CPNM, o carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo mais comumente encontrado, sobrepujando o carcinoma basocelular (CBC).¹⁰ A proporção CEC/CBC é de 3-4:1, o inverso do observado na população em geral. As taxas de incidência de CPNM aumentam continuamente com o tempo após o transplante. Estima-se em cerca de 2,25% em um ano para 4,95% em dois anos, 7,43% em três anos, e depois aumenta para 10% a 27% e 40% a 60% após 10 e 20 anos de imunossupressão, respectivamente.¹¹ Em grandes séries, verifica-se que os RTR apresentam aumento estimado de 65 a 250 vezes na incidência de CEC e aumento de 10 vezes na incidência de CBC ao se comparar com populações imunocompetentes.¹²⁻¹⁴ Essa reversão epidemiológica aumenta com a maior exposição solar e duração do pós-transplante.¹⁵⁻¹⁹ Os RTR têm risco aumentado para desenvolver câncer de pele em áreas de pele fotoexpostas, como ocorre também com os indivíduos imunocompetentes.

Mecanismos diferentes pelos quais os medicamentos podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de

pele incluem o comprometimento da imunovigilância sistêmica e efeito oncogênico direto.^{14,16,20} Fator agravante é a exposição à radiação ultravioleta (RUV), pois além de interagir com certos fármacos, aumentando a fotossensibilidade da pele, causa mutações gênicas e exerce imunossupressão local ou sistêmica.²¹⁻²³ A maioria dos tumores ocorre em locais de pele fotoexposta, em indivíduos de pele clara e naqueles com história de exposição crônica ao sol e/ou episódios de queimaduras solares na infância.²⁴⁻²⁶ A RUV causa mutações genéticas nos queratinócitos epidérmicos, que afetam a regulação do ciclo celular, suprime a resposta imune, inibe a expressão e a atividade das células apresentadoras de antígenos e compromete o reconhecimento de antígenos das células neoplásicas nos RTR. A localização geográfica onde os transplantados residem é fator agravante, em virtude do grau de exposição solar. Pacientes que vivem em países de alta exposição solar, como a Austrália, têm riscos de câncer de pele de 45% e 70%, após o transplante renal em 11 e 20 anos, respectivamente, e aqueles que vivem em países de exposição solar limitada, como a Holanda, têm riscos pós-transplante em 10 e 20 anos de 10% e 40%, respectivamente.²⁷⁻²⁹ Outros fatores que colocam a população geral em risco para os CPNM também estão associados a maior risco nos RTR. Esses incluem idade avançada, principalmente em virtude da taxa cumulativa de exposição solar; pele clara (fototipos baixos, I-III de Fitzpatrick), história de câncer de pele prévio e ceratoses actínicas. Riscos adicionais incluem duração do tratamento imunossupressor, intensidade da imunossupressão, idade aumentada no momento do transplante, depleção de células CD4 no sangue e infecção pelo papilomavírus humano.^{5,14,30-33}

Antes da descoberta das defesas imunológicas da pele, a interface cutânea era vista, apenas, como barreira passiva entre o indivíduo e o meio ambiente. Nas últimas décadas tornou-se evidente que os aspectos mecânicos da defesa epidérmica são reforçados por um sistema versátil e robusto de vigilância imunológica.³⁴ O papel específico dos fármacos imunossuppressores no desenvolvimento de CEC tem sido objeto de muitos estudos nos últimos anos. Presume-se que o comprometimento da imunovigilância contribua sobremaneira para a maior incidência dessas neoplasias. Os efeitos pró-oncogênicos da AZA são conhecidos desde os primeiros anos da transplantação de órgãos. Os efeitos oncogênicos dos precursores do MPA não estão claramente definidos.^{35,36}

A seguir, encontram-se resumidos os mecanismos de ação dos três imunossuppressores enfocados neste estudo.³⁷

A AZA é um análogo de purina que é incorporado ao DNA celular, onde inibe a síntese de nucleotídeos de purina e interfere na síntese e no metabolismo de RNA. A AZA leva ao acúmulo do seu metabólito nucleotídeo 6-tioguanina na cadeia de DNA, transformando-a em um cromóforo que

absorve luz no espectro da RUV-A e, assim, é capaz de funcionar como fonte de fotoprodutos oxidativos. Pode ser identificado, também, um mecanismo de dano indireto por meio da inibição dos mecanismos de reparação nos queratinócitos da epiderme e consequente persistência dos fotoprodutos oriundos da RUV tipo B (RUV-B).

O MPA é um inibidor reversível, seletivo e não competitivo da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), uma enzima importante na síntese *de novo* de purina que atua como catalisadora na produção da guanosina trifosfato *de novo* necessária à proliferação de linfócitos. Bloquear a IMPDH inibe muitas funções dos linfócitos, sem afetar significativamente outras células. O MMF é o éster 2-morfolinoetil semissintético do MPA que mostrou biodisponibilidade, tolerabilidade e eficácia. Efeitos adversos no trato gastrointestinal são frequentes, e para minimizá-los foi desenvolvida a formulação MPS, que apresenta um revestimento gastrorresistente, dissociando-se apenas no intestino. O uso desses fármacos está associado a risco significativamente menor de desenvolver malignidade em comparação com regimes de imunossupressão não baseados em MPA.

O mTOR é uma quinase chave no processo de divisão celular. O SRL e o EVE têm ação semelhante. Eles se ligam a uma imunofilina plasmática, o FKBP12 (FK Binding Protein), formando o complexo rapa/FKBP12 que inibe o mTOR (por isso são chamados inibidores do mTOR: imTOR). Isso reduz a transdução de sinais de ativação e proliferação de receptores da membrana dos linfócitos, principalmente aqueles associados ao receptor de interleucina 2 e do receptor de coestimulação linfocitária CD28.

O objetivo deste trabalho foi analisar comparativamente as alterações histopatológicas na pele fotoprotetida e na pele fotoexposta de transplantados renais em uso de três diferentes esquemas de imunossupressores (imTOR, MPA e AZA), comparando com indivíduos imunocompetentes não transplantados. Simultaneamente, foi feita análise no mesmo material sobre a expressão imuno-histoquímica dos marcadores de linfócitos B, T totais, T auxiliares, T citotóxicos e células de Langerhans. Essa análise já foi publicada.³⁸

Material e métodos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Instituição, sob número 1.685.977, estando em conformidade com os padrões éticos dos comitês nacionais e internacionais sobre experimentação em seres humanos (declaração de Helsinque). Os participantes foram selecionados a partir da população de transplantados renais que estavam em acompanhamento ambulatorial regular no Serviço de Transplante Renal (STR) da instituição. Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os indivíduos que concordaram em participar deste estudo.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

Pacientes transplantados renais, de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, que estavam sob esquemas imunossupressores estáveis contendo imTOR ou MPA ou AZA, por período mínimo de 12 meses e máximo de 72 meses. Todos também

estavam em uso de tacrolimo e prednisona. A terapia de indução foi realizada com timoglobulina (ATG) ou basiliximabe. A insuficiência renal influencia fatores imunológicos, podendo atuar como potencial viés sobre o desfecho estudado. Por isso, os pacientes foram selecionados com função renal estável, com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 45 mL/min/1,73 m², correspondendo a estágio \leq G3a da classificação do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) e estimada pela fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Os pacientes apresentavam fototipos II, III, IV ou V, segundo a classificação de Fitzpatrick (1988). Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo 1 ou grupo imTOR: pacientes em uso de inibidores de mTOR (EVE ou SRL); grupo 2 ou grupo MPA: em uso de precursores do ácido micofenólico (MMF ou MPS); grupo 3 ou grupo AZA: em uso de azatioprina. Foram excluídos transplantados de qualquer órgão além do rim; fototipos de pele I e VI, segundo a classificação de Fitzpatrick (fototipos extremos poderiam atuar como viés); eventos neoplásicos prévios e/ou atuais; imunodeficiências não relacionadas ao transplante renal; em uso de outros imunossupressores além dos indicados neste estudo. Para comparação, foram incluídos indivíduos sadios não transplantados (grupo controle – GC) constituído por voluntários com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos e que não apresentavam história de doença de pele. Da mesma maneira, foram excluídos indivíduos com fototipos de pele I e VI segundo a classificação de Fitzpatrick, com histórico de eventos neoplásicos prévios e/ou atuais e de imunodeficiências primária ou secundária.

Para todos os indivíduos do estudo foram investigadas as variáveis relativas: ao sexo; à idade (anos completos); ao fototipo de pele; à dosagem de creatinina sérica (em mg/dL) nos últimos três meses e correspondente TFGe. Para os transplantados, foram avaliadas as variáveis clínicas relacionadas: ao tipo de terapia de indução (ATG ou basiliximabe); ao tipo de imunossupressor de manutenção (EVE, SRL, MPS, MMF ou AZA) e ao tempo de imunossupressão de manutenção (em meses completos).

Foram realizadas duas biopsias em pele íntegra, tanto nos pacientes quanto nos controles, uma na face interna do braço (área não exposta à radiação solar – fotoprotetida) e outra no dorso da mão ipsilateral (área exposta à luz solar – fotoexposta). Empregou-se *punch* de 4 mm de diâmetro utilizando-se anestesia local infiltrativa com lidocaína a 2%, sem vasoconstritor. As amostras foram colocadas em solução fixadora de formol a 10%, tamponado com sais de fosfato Ph 7,4. Os espécimes foram processados por técnicas histológicas de rotina e incluídos em parafina. Foram feitos cortes histológicos sequenciais de 4 μ m de espessura, montados em lâminas de vidro e corados por Hematoxilina & eosina para estudo histopatológico.

A análise histopatológica foi feita sem conhecimento prévio do grupo ao qual o indivíduo pertencia. As variáveis avaliadas foram: a) estrato córneo da epiderme, classificando-o quanto ao tipo morfológico em três categorias: em cesta, lamelar e compacto; b) estrato granuloso da epiderme, sendo definido pelo aspecto morfológico nos sítios cutâneos de pele não glabra segundo a espessura em três categorias: normal ou de espessura habitual (presença de uma a três camadas celulares), hipergranulose, quando havia espessamento desse estrato (número de

Tabela 1 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Variáveis	Controle	imTOR	MPA	AZA	p
<i>Tamanho da amostra (n)</i>	10	10	10	10	–
<i>Idade (média, DP)</i>	44,7 (14,6)	55,5 (19,2)	49,5 (11,9)	49,6 (17,07)	0,517 ^a
<i>Sexo n (%)</i>					0,971 ^b
Feminino	5 (50,0)	4 (40,0)	5 (50,0)	6 (60,0)	
Masculino	5 (50,0)	6 (60,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	
<i>Fototipo, n (%)</i>					
II	2 (20,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	0,999 ^b
III	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	
IV	3 (30,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	
V	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	
<i>Tempo de imunossupressão, média (DP)</i>	–	42,7 (13,26)	47,7 (9,34)	42,1 (14,18)	0,550 ^a
<i>Indução, n (%)</i>	–				0,893 ^b
ATG	–	3 (30,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	
Basiliximabe	–	7 (70,0)	5 (50,0)	6 (60,0)	
<i>Creatinina, média (DP)^d</i>	0,86 (0,18)	1,39 (0,26)	1,06 (0,26)	1,25 (0,32)	< 0,001 ^a
<i>TFGe, mediana (p.25; p.75)</i>	106,8 (70,4; 111,65)	48,6 (46,98; 53,35)	71,9 (60,74; 81,87)	50,4 (57,29; 91,36)	< 0,001 ^c

Os dados são apresentados como n, número absoluto com porcentagens (%), média (desvio padrão) e mediana (p.25; p.75: percentis 25 e 75, respectivamente). ATG, antitrombocitina; AZA, grupo azatioprina; DP, desvio padrão; imTOR, grupo inibidores de mTOR; MPA, grupo ácido micofenólico; n, frequência absoluta observada; p, nível de significância estatística; –, não se aplica dado numérico; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada.

^a ANOVA.

^b Teste de Fisher.

^c Teste de Dunn com correção de Bonferroni.

^d Apenas os grupos imTOR, MPA e AZA foram incluídos na análise estatística, pois os indivíduos do grupo controle têm os dois rins nativos funcionalmente normais e foram excluídos da análise.

camadas superior a três) e agranulose, quando da ausência dessa camada; c) número de camadas celulares do estrato espinhoso nos cones epiteliais (três cones/biopsia) e nos segmentos da epiderme entre cones epiteliais (três segmentos/biopsia), sendo anotadas as médias aritméticas/biopsia; d) grau de elastose solar, definido como a intensidade do material elastótico de coloração pálida ou basofílica presente na derme como: discreto (fibrilar); moderado (fibrilar e amorfa); intenso (amorfa); ausente (sem a presença desse material na derme); e) infiltrado inflamatório linfocitário, categorizado pela intensidade de células presentes em torno das estruturas vasculares superficiais e/ou profundas na derme em: discreto; moderado; intenso; ausente.

Cálculo do tamanho amostral e análise estatística

Para determinação do número de indivíduos participantes (n) foi realizado o cálculo amostral, utilizando nível de significância de 5% e poder de 80%. A amostra calculada foi de 10 indivíduos em cada grupo.³⁸ Assim, foram incluídos 30 pacientes transplantados renais e 10 voluntários saudáveis. Para as variáveis categóricas, utilizou-se, respectivamente, por frequências absolutas (n) e relativas (%). Foram utilizados nessas análises os testes exato de Fisher para comparação das variáveis qualitativas entre os grupos; teste de Dunn com pós-estimação de Bonferroni para variáveis quantitativas sem distribuição normal e ANOVA com correção de Bonferroni para as que apresentaram distribuição normal. Para

as variáveis quantitativas, foram utilizadas médias e desvios padrão (DP) e medianas e intervalos interquartis (IIQ). O programa utilizado foi o *Stata*[®] (StataCorp, LC) versão 11.0.

Resultados

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Esses dados encontram-se resumidos na tabela 1.

Resultados da avaliação histopatológica

Os resultados da avaliação histopatológica dos cortes de pele fotoprotetida e de pele fotoexposta estão apresentados nas tabelas 2 e 3.

A pele fotoprotetida revelou estrato córneo com aspectos morfológicos “em cesta” (31/40; 77,5%) e lamelar (9/40; 22,5%). Esses achados foram vistos com igualdade na pele fotoprotetida dos quatro grupos. Em contrapartida, a análise dos fragmentos de pele fotoexposta demonstrou estrato córneo espesso e compacto em 30 casos (30/40, 75%) (fig. 1).

O estrato granuloso da epiderme se apresentou com sua espessura habitual na pele protegida dos indivíduos de todos os grupos (40/40; 100% – tabela 2). Por outro lado, a pele da região exposta à luz solar demonstrou hiperplasia do estrato granuloso da epiderme (hipergranulose) em 13 indivíduos,

Tabela 2 Distribuição dos dados histopatológicos em pele fotoprottegida, segundo os grupos

Variáveis	TOTAL	Controle	imTOR	MPA	AZA	p
Número de camadas						
Entre cones	5,3	5,10	4,40	6,30	5,40	< 0,001*
(média, IC 95%)	(5,02; 5,58)	(4,94; 5,26)	(4,15; 4,65)	(5,72; 6,88)	(4,98; 5,82)	
Nos cones	7,64	7,37	5,97	8,97	8,27	< 0,001*
(média, IC 95%)	(7,22; 8,07)	(6,82; 7,91)	(5,55; 6,38)	(8,39; 9,54)	(7,75; 8,78)	
Córnea n (%)						
Compacta	–	–	–	–	–	> 0,999**
Em cesta	31 (77,5)	8 (80,0)	8 (80,0)	8 (80,0)	7 (70,0)	
Lamelar	9 (22,5)	2 (20,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	
Granulosa n (%)						
Agranulose	–	–	–	–	–	–
Espessura habitual	40 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	10 (100,0)	
Hipergranulose	–	–	–	–	–	
Elastose n (%)						
Ausente	13 (32,5)	4 (40,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	> 0,999**
Discreta	27 (67,5)	6 (60,0)	7 (70,0)	7 (70,0)	7 (70,0)	
Moderada	–	–	–	–	–	
Intensa	–	–	–	–	–	
Infiltrado inflamatório linfocitário perivascular n (%)						
Ausente	14 (35,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	4 (40,0)	> 0,999**
Discreto	25 (62,5)	6 (60,0)	7 (70,0)	6 (60,0)	6 (60,0)	
Moderado	1 (2,5)	1 (10,0)	–	–	–	
Intenso	–	–	–	–	–	

Os dados são apresentados como n, número absoluto com porcentagens (%) e médias. AZA, grupo azatioprina; DP, desvio padrão; 95% IC, intervalo de confiança de 95%; imTOR, grupo inibidores de mTOR; MPA, grupo ácido micofenólico; n, frequência absoluta observada; p, nível de significância estatística; –, não se aplica dado numérico.

^a ANOVA.

^b Teste de Fisher.

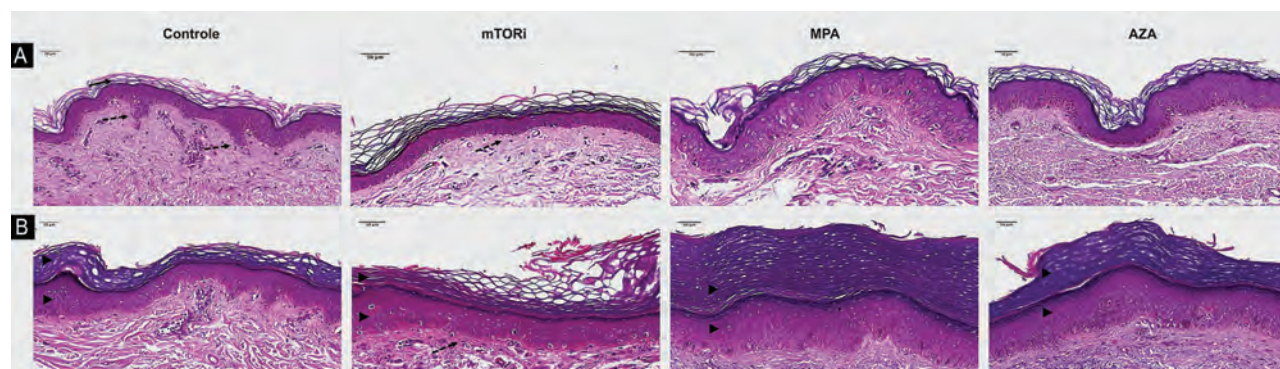


Figura 1 Diferenças histopatológicas relativas à análise epidérmica das peles fotoprottegida (A) e fotoexposta (B) dos grupos controle e de receptores de transplante renal submetidos aos esquemas de imunossupressão com inibidores de mTOR (imTOR), ácido micofenólico (MPA) e azatioprina (AZA). O grupo controle exibe epiderme com estrato córneo em “trama de cesto”, típica de locais de pele não acral fotoprottegida (seta) e cones epidérmicos bem demarcados (seta descontinua). O grupo imTOR revela estrato córneo lamelar, número reduzido de camadas celulares epidérmicas e retificação dos cones epidérmicos, tanto na pele fotoprottegida (seta descontinua – A) quanto na fotoexposta (B). Em regra, as amostras de pele fotoexposta (B) exibem epiderme mais espessa com hiperqueratose e aumento do número de camadas celulares nos cones epidérmicos e nos segmentos epidérmicos entre os cones, sendo esses aspectos mais acentuados nos grupos MPA (cabeças de seta) e AZA (Hematoxilina & eosina, 40 × ; barra de escala 50 μm).

o que corresponde a 32,5% dos indivíduos dessa amostra (13/40), dos quais seis deles eram do grupo MPA (6/10; 60%), quatro do grupo AZA (4/10; 40%), dois do grupo controle (2/10; 20%) e um do grupo imTOR (1/10; 10% – tabela 3).

Em relação às alterações dérmicas, o achado mais expressivo foi a elastose solar da pele fotoexposta (fig. 2). Todos os espécimes de pele de área fotoexposta se mostraram com elastose solar mais pronunciada na derme superficial.

Tabela 3 Distribuição dos dados histopatológicos em pele fotoexposta, segundo os grupos

Variáveis	TOTAL	Controle	imTOR	MPA	AZA	p
Número de camadas						
Entre cones	7,27	7,23	5,39	8,66	7,79	< 0,001*
(média, IC 95%)	(6,81; 7,74)	(6,64; 7,83)	(4,87; 5,92)	(8,10; 9,23)	(7,10; 8,50)	
Nos cones	10,02	9,63	7,83	11,40	11,20	< 0,001*
(média, IC 95%)	(9,37; 10,66)	(8,30; 10,97)	(6,92; 8,74)	(10,97; 11,83)	(9,92; 12,48)	
Córnea n (%)						
Compacta	30 (75,0)	8 (80,0)	6 (60,0)	9 (90,0)	7 (70,0)	0,720**
Em cesta	3 (7,5)	–	2 (20,0)	–	1 (10,0)	
Lamelar	7 (17,5)	2 (20,0)	2 (20,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	
Granulosa n (%)						
Agranulose	–	–	–	–	–	0,105**
Espessura habitual	27 (67,5)	8 (80,0)	9 (90,0)	4 (40,0)	6 (60,0)	
Hipergranulose	13 (32,5)	2 (20,0)	1 (10,0)	6 (60,0)	4 (40,0)	
Elastose n (%)						
Ausente	–	–	–	–	–	0,963**
Discreta	–	–	–	–	–	
Moderada	12 (30,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	
Intensa	28 (70,0)	7 (70,0)	7 (70,0)	6 (60,0)	8 (80,0)	
Infiltrado inflamatório linfocitário perivascular n (%)						
Ausente	25 (62,5)	5 (50,0)	6 (60,0)	6 (60,0)	8 (80,0)	0,662**
Discreto	15 (37,5)	5 (50,0)	4 (40,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	
Moderado	–	–	–	–	–	
Intenso	–	–	–	–	–	

Os dados são apresentados como média e respectivos intervalos de confiança de 95%. AZA, grupo azatioprina; DP, desvio padrão; 95% IC, intervalo de confiança de 95%; imTOR, grupo inibidores de mTOR; MPA, grupo ácido micofenólico; n, frequência absoluta observada; p, nível de significância estatística; –, não se aplica dado numérico.

^a ANOVA.

^b Teste de Fisher.

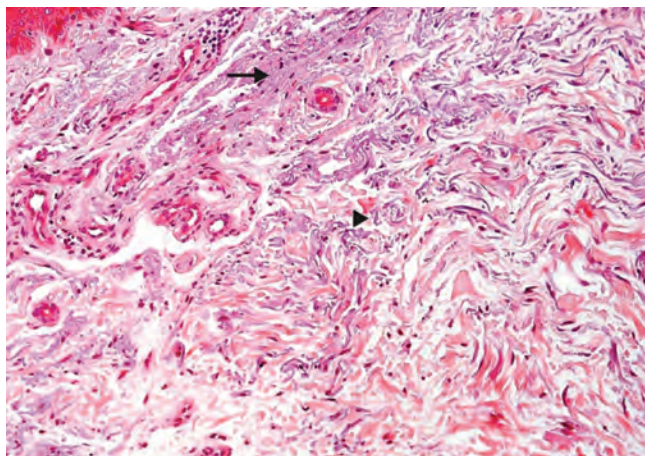


Figura 2 Caracterização histopatológica dos aspectos dérmicos encontrados na pele fotoexposta de transplantado renal do grupo imTOR. A elastose solar é caracterizada por áreas basofílicas amorfas (seta) e fibrilares (cabeça da seta) do tecido conjuntivo dérmico, onde as fibras elásticas perdem suas características usuais (Hematoxilina & eosina, 200 ×). imTOR, grupo inibidores de mTOR.

Verificou-se na pele fotoexposta intensa alteração elastótica, com presença de material basofílico amorfo profuso na derme superficial de 28 indivíduos (28/40; 70%) e em

12 observou-se alteração elastótica moderada caracterizada pela presença de material basofílico fibrilar e algumas áreas amorfas na derme superficial (12/40; 30% – tabela 3). Por outro lado, na pele fotoprottegida, observou-se discreta alteração elastótica com ínfima basofilia fibrilar na derme papilar em 27 indivíduos (27/40; 67,5%) e ausência de elastose dérmica em 13 (13/40; 32,5 – tabela 2).

Quanto ao infiltrado inflamatório, na derme os linfócitos perivascularmente se mostraram discretos ou mesmo ausentes, tanto na pele fotoexposta quanto na pele fotoprottegida dos transplantados e controles. A pele protegida revelou infiltrado linfocitário em torno dos vasos dérmicos superficiais de intensidade moderada em um indivíduo (1/40; 2,5%) do grupo controle e discreta em 25 indivíduos (25/40; 62,5%). Desses últimos, sete eram do grupo imTOR (7/10; 70%), seis do grupo MPA (6/10; 60%), seis do grupo AZA (6/10; 60%) e seis do GC (6/10; 60% – tabela 2). Já na pele exposta à luz solar, observou-se discreto infiltrado linfocitário perivascular superficial dérmico em 15 indivíduos (15/40; 37,5%). Desses, cinco eram do GC (5/10; 50%), quatro do grupo imTOR (4/10; 40%), quatro do grupo MPA (4/10; 40%) e dois do grupo AZA (2/10; 20% – tabela 3).

Foram verificadas diferenças de médias do número de camadas celulares nos cones ($p < 0,001$) e nos segmentos da epiderme entre os cones ($p < 0,001$) de pele protegida e exposta à luz solar entre os quatro grupos. Observa-se que nos pacientes dos grupos MPA e AZA figuram os maiores

valores médios do número de camadas celulares nos cones e nos segmentos epidérmicos entre os cones. Esses achados foram observados tanto na pele fotoexposta quanto na pele fotoprottegida dos indivíduos do grupo MPA.

Discussão

Em relação aos dados demográficos, os grupos de estudo foram homogêneos, sem diferenças significantes de sexo, idade ou fototipo de pele. Do ponto de vista dos dados clínicos, as características relacionadas ao tipo de indução e duração do esquema imunossupressor foram semelhantes nos pacientes dos três grupos. Não foram encontradas diferenças no tempo de exposição aos três medicamentos. Esses dados permitiram, assim, uma comparação justa entre os grupos. A análise comparativa da função renal dos grupos (realizada apenas entre os RTR, já que não cabe comparação com os controles sadios que apresentam os dois rins nativos) apontou que o valor médio da creatinina sérica foi maior no grupo imTOR que nos grupos AZA e MPA, enquanto a TFG_e foi maior no grupo MPA que nos grupos imTOR e AZA, porém não foi possível fornecer explicação confiável para esses achados.

Alguns achados morfológicos foram vistos com igualdade na pele fotoprottegida dos quatro grupos, revelando alterações cutâneas leves que parecem não estar atreladas à fotoexposição nem à terapia imunossupressora. Por outro lado, a atrofia epidérmica associada à terapia com imTOR foi a alteração histopatológica mais insigne deste estudo, caracterizada pela diminuição da espessura da epiderme decorrente da redução do número de camadas do estrato espinhoso. Isso foi visto tanto na pele fotoprottegida quanto na pele fotoexposta desse grupo quando comparada com a espessura epidérmica dos demais grupos. Essa redução da proliferação epidérmica pode representar menor risco de ocorrência de mutações carcinogênicas, configurando a atrofia epidérmica no grupo imTOR como potencial efeito para prevenção da carcinogênese em RTR. Esse achado de atrofia epidérmica da pele do grupo imTOR foi corroborado por um estudo que mostrou redução na proliferação de células progenitoras da camada basal, levando a uma epiderme atrófica durante o desenvolvimento embrionário. Além disso, deve-se considerar que a via mTOR também está envolvida na ação do receptor do fator de crescimento epidérmico, que é um ativador potente de muitas quinases, incluindo a serina/treonina quinase mTOR.³⁹ Nos espécimes de pele fotoexposta de todos os grupos do estudo, quando comparados com os de pele fotoprottegida, observou-se hiperplasia epidérmica resultante da maior proliferação dos queratinócitos, o que ratifica ser esse tipo de alteração patológica na pele mediada pela RUV-B. Tal alteração foi mais preeminente na pele fotoexposta dos grupos MPA e AZA. Esses dados relacionados à maior espessura do estrato espinhoso da epiderme em área de pele fotoexposta não é um achado inusitado, estando esse efeito reacional à exposição solar já bem descrito. Um estudo mostrou que a estimulação da epiderme pela RUV-B promove a hiperproliferação das células da camada basal nos cones e nos segmentos da

epiderme entre os cones, com aumento do número de camadas celulares.⁴⁰ A maior proliferação epidérmica vista na pele fotoexposta dos grupos MPA, AZA e controle, quando comparados ao grupo imTOR, não exclui o papel da sinalização da via mTOR ativada pela RUV na proliferação celular e das cascatas de sinalização pró-sobrevivência dos queratinócitos epidérmicos da pele desses pacientes.

Conclusões

As análises histológicas realizadas comparativamente na pele de RTR em uso dos esquemas de imunossupressão imTOR, MPA e AZA, em relação ao GC, demonstraram que o imTOR foi superior em relação aos demais no que concerne à manutenção de alguns mecanismos de controle que podem estar atrelados à carcinogênese cutânea, já que apenas o imTOR conteve a proliferação da epiderme. A alteração morfológica mais singular deste estudo foi a atrofia epidérmica da pele dos RTR tratados com imTOR tanto na pele fotoexposta quanto na pele fotoprottegida desses pacientes.

A partir de dados obtidos neste estudo, pode-se sugerir que a utilização da terapia com imTOR, comparada ao uso de MPA e AZA, pode ser recomendada como esquema imunossupressor nos pacientes que já apresentem neoplasia ou que tenham risco aumentado para desenvolver cânceres de pele relacionados à fotoexposição, como os CPNM. Entretanto, não há dados suficientes para definir se o melhor seria substituir MPA ou AZA por imTOR em pacientes com câncer de pele estabelecido ou se seria mais vantajoso acrescentar a medicação ao esquema em uso. No caso da AZA, especificamente, por ela ser reconhecida como carcinogênica, é possível que seja melhor sua suspensão e substituição por imTOR.

Suporte financeiro

Esta pesquisa recebeu apoio financeiro do Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo – Sebastião Sampaio (FUNADERSP).

Contribuição dos autores

Maria Victória Quaresma: Pesquisadora principal.

Luiz Sergio Azevedo: Idealizador da pesquisa; Orientador da parte nefrológica e Revisor do trabalho.

Elias David-Neto: Coordenador do serviço e Revisor do trabalho.

Mirian Nacagami Sotto: Idealizadora do trabalho; Orientadora da parte histológica e Revisora do trabalho.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

A Francisco Winter dos Santos, pela análise estatística.

Referências

- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;6:1111-31.
- Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P, Gimpel A, Dziedzicko V, Kipp M, et al. Current status regarding immunosuppressive treatment in patients after renal transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023;24:10301.
- Bottomley MJ, Massey PR, Thuraingham R, Doyle A, Rao S, Bibee KP, et al. Interventions after first post-transplant cutaneous squamous cell carcinoma: a proposed decision framework. *Transpl Int*. 2022;35:10880.
- Moloney FJ, de Freitas D, Conlon PJ, Murphy GM. Renal transplantation, immunosuppression and the skin: an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:1-8.
- Pisano C, Leitenberger JJ, Pugliano-Mauro M, Carroll BT. Updates in skin cancer in transplant recipients and immunosuppressed patients: review of the 2022-2023 scientific symposium of the international immunosuppression and transplant skin cancer collaborative. *Transpl Int*. 2024;37:12387.
- Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol*. 2002;147:950-6.
- Massey PR, Schmults CD, Li SJ, Arron ST, Asgari MM, Bouwes Bavinck JN, et al. Consensus-based recommendations on the prevention of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a delphi consensus statement. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1219-26.
- Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:177-86.
- Shao EX, Betz-Stablein B, Khosrotehrani K, Campbell S, Isbel N, Green AC. Keratinocyte cancer mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2022;106:1078-83.
- Ponticelli C, Cucchiari D, Bencini P. Skin cancer in kidney transplant recipients. *J Nephrol*. 2014;27:385-94.
- Otley CC, Cherkh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:783-90.
- Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000;143:513-9.
- Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49:506-9.
- Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer*. 1995;60:183-9.
- Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:1-17.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
- Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for non-melanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg*. 2004;30:622-7.
- Zavos G, Karidis NP, Tsourouflis G, Bokus J, Diles K, Sotirchos G, et al. Nonmelanoma skin cancer after renal transplantation: a single-center experience in 1736 transplantations. *Int J Dermatol*. 2011;50:1496-500.
- Stoff B, Salisbury C, Parker D, O'Reilly Zwald F. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010;24:172-89.
- Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2017;177:1217-24.
- O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science*. 2005;309:1871-4.
- Attard NR, Karran P. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci*. 2012;11:62-8.
- Brem R, Karran P. Multiple forms of DNA damage caused by UVA photoactivation of DNA 6-thioguanine. *Photochem Photobiol*. 2012;88:5-13.
- Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwes-Bavinck JN, Toland AE, et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2017;177:1208-16.
- Bouwes-Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, Neale R, et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany France, and Italy. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1647-56.
- Harwood CA, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, Leedham-Green M, Raftery M, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transplant*. 2013;13:119-29.
- Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49:506-9.
- Bouwes-Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland Australia: a follow-up study. *Transplantation*. 1996;61:715-21.
- Bordea C, Wojnarowska F, Millard PR, Doll H, Welsh K, Morris PJ. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation*. 2004;77:574-9.
- Roeger LS, Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. Risk factors associated with the development of squamous cell carcinomas in immunosuppressed renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1992;6:202-11.
- Dyall-Smith D, Ross JB. Cutaneous malignancies in renal transplant recipients from Nova Scotia. Canada. *Australas J Dermatol*. 1995;36:79-82.
- Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol*. 2004;140:1079-85.
- Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, Cerio R, Storey A. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestations of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21 Suppl 1:S49-57.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:211-22.
- Strathie Page SJ, Tait CP. Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery. *Australas J Dermatol*. 2015;56:77-83.
- Koehl GE, Wagner F, Stoeltzing O, Lang SA, Steinbauer M, Schlitt HJ, et al. Mycophenolate mofetil inhibits tumor growth and angiogenesis in vitro but has variable antitumor effects in vivo, possibly related to bioavailability. *Transplantation*. 2007;83:607-14.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29.

38. Quaresma MV, Azevedo LS, Pereira NV, Saldanha MG, David-Neto E, Sotto MN. Lymphocyte subsets and Langerhans cells in the skin of kidney transplant recipients under three different immunosuppressive regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:2466–72.
39. Ding X, Bloch W, Iden S, Rüegg MA, Hall MN, Leptin M, et al. mTORC1 and mTORC2 regulate skin morphogenesis and epidermal barrier formation. *Nat Commun.* 2016;7:13226.
40. Baba H, Yoshida M, Yokota T, Uchiwa H, Watanabe S. Human epidermal basal cell responses to ultraviolet-B differ according to their location in the undulating epidermis. *J Dermatol Sci.* 2005;38:41–6.



ARTIGO ORIGINAL

Psoríase e risco cardiovascular: fatores associados e protetores ☆,☆☆



Luciana Agoglia ^{a,b,*}, Helena Peixoto ^a, Ana Carolina Cardoso ^a,
Lívia Barbosa ^c, Cecília S.X.L. Vicker ^d, Sueli Carneiro ^d, Gil F. Salles ^a,
Cristiane A. Villela-Nogueira ^a e Maria Chiara Chindamo ^a

^a Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Seção de Gastroenterologia, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil

^c Divisão de Dermatologia, Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Unidade de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 1 de junho de 2024; aceito em 3 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Aterosclerose;
Fígado gorduroso;
Metotrexato;
Psoríase;
Rigidez vascular

Resumo

Fundamentos: Psoríase é doença inflamatória da pele associada à síndrome metabólica (SM), doença hepática esteatótica (DHE) e risco cardiovascular. Entretanto, o efeito da terapia anti-inflamatória no risco cardiovascular é incerto.

Objetivos: Determinar a relação entre terapia anti-inflamatória e aterosclerose subclínica em indivíduos com psoríase, usando a medida padrão-ouro da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf). Além disso, avaliar a associação entre VOP-cf, esteatose e fibrose avançada (FA) usando elastografia transitória (ET) por FibroScan®.

Métodos: Estudo transversal incluindo pacientes com psoríase submetidos à VOP-cf e ET. Esteatose foi definida como parâmetro de atenuação controlada ≥ 275 dB/m, FA como medida de rigidez hepática ≥ 10 kPa, aumento da rigidez aórtica (RA) como VOP-cf ≥ 10 m/s. A dose cumulativa significativa de metotrexato foi ≥ 1.500 mg (MTX1500). A análise de regressão logística avaliou as variáveis independentes associadas ao aumento da RA.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.013>

☆ Como citar este artigo: Agoglia L, Peixoto H, Cardoso AC, Barbosa L, Vicker CSXL, Carneiro S, et al. Psoriasis and cardiovascular risk: associated and protective factors. An Bras Dermatol. 2025;100:456–61.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, e Hospital Federal de Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: luagoglia13@gmail.com (L. Agoglia).

Resultados: Oitenta pacientes foram incluídos (média de idade $56,2 \pm 11,5$ anos, 57,5% mulheres, IMC $28,6 \pm 5,3$ kg/m²). As prevalências de SM, diabetes *mellitus*, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, esteatose e FA foram 57,5%, 40,0%, 67,5%, 70,0%, 50,0% e 16,3%, respectivamente. MTX1500 estava presente em 45%, tratamento imunobiológico em 33,8% e VOP-cf ≥ 10 m/s em 21,2%. Na análise de regressão logística, a idade foi independentemente relacionada à VOP-cf ≥ 10 m/s (OR=1,21; IC95% 1,06–1,38; p=0,003) e o MTX1500 foi fator cardiovascular protetor (OR=0,18; IC95% 0,038–0,87; p=0,033). Nenhuma associação foi observada entre esteatose, FA ou terapia imunobiológica e VOP-cf ≥ 10 m/s.

Limitações do estudo: Tamanho amostral.

Conclusão: Em pacientes com psoríase, o aumento da RA foi associado à idade, mas não à esteatose ou FA. Efeito protetor cardiovascular do MTX foi observado na população com psoríase com alta prevalência de SM e seus componentes.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A psoríase é doença inflamatória crônica imunomediada da pele, cuja prevalência em países ocidentais é de cerca de 2%–4%,¹ e pode estar associada à síndrome metabólica (SM).² Pacientes com psoríase têm risco duas vezes maior de doença hepática esteatótica (DHE) em comparação com controles não psoriásicos,³ e aumento do risco de fibrose avançada (FA), cirrose e doença cardiovascular.⁴ A terapia com metotrexato (MTX) e imunobiológicos (IB) é estratégia anti-inflamatória eficaz na psoríase. Nas últimas décadas, a fibrose hepática na psoríase tem sido associada mais frequentemente à SM e à DHE do que à dose cumulativa de MTX.^{5–7}

Estado inflamatório de longo prazo está associado à SM e à aterosclerose.⁸ A rigidez aórtica (RA), avaliada principalmente pela velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf), é marcador preciso para aterosclerose subclínica.⁹ Curiosamente, também foi descrita associação entre aumento da rigidez arterial e fibrose hepática avançada, independente de outros fatores de risco cardiometabólicos tradicionais.¹⁰ Em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) com DHE, RA alta ou crescente previu o desenvolvimento de fibrose hepática avançada na elastografia transitória (ET).¹¹

Assim, considerando a associação potencial entre psoríase, risco cardiovascular e DHE, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de aterosclerose subclínica detectada pela RA e as relações com a terapia com MTX e IB. Fibrose hepática avançada e esteatose, avaliadas respectivamente por elastografia transitória (FibroScan®) e parâmetro de atenuação controlada (PAC), foram adicionalmente avaliadas quanto à possível associação independente com risco cardiovascular na psoríase.

Métodos

Desenho do estudo e pacientes

Este foi um estudo transversal realizado de 2020 a 2022 em pacientes ambulatoriais com diagnóstico estabelecido de psoríase (clínica e/ou histopatologicamente), monitorados pela Divisão de Dermatologia em dois centros terciários, Hospital Federal de Bonsucesso e Hospital Universitário Cle-

mentino Fraga Filho, com pelo menos 18 anos de idade, independentemente do tipo de tratamento específico para psoríase.

Os critérios de exclusão foram: pacientes infectados por HIV, hepatite B e hepatite C, bem como aqueles com doenças hepáticas crônicas de outras etiologias, exceto doença hepática esteatótica associada ao metabolismo (MASLD, do inglês *metabolic-associated steatotic liver disease*); uso de medicamentos hepatotóxicos nos últimos seis meses; uso de medicamentos esteatogênicos (exceto MTX), como corticosteroides sistêmicos, amiodarona, ácido valproico e tamoxifeno nos últimos dois anos ou quimioterapia sistêmica nos últimos cinco anos; ingestão diária de álcool > 20 g para mulheres e 30 g para homens nos últimos cinco anos; condições que poderiam interferir na análise da rigidez hepática (congestão hepática, ascite, valores de aminotransferase sérica maiores que cinco vezes o limite superior normal, colestase e gravidez). O Comitê de Ética Local de ambos os hospitais aprovou o estudo e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Procedimentos do estudo

Os indivíduos incluídos no estudo foram submetidos à avaliação antropométrica, clínica e laboratorial, medida de VOP-cf e medidas de rigidez hepática/PAC usando ET. A coleta da amostra de sangue para avaliação metabólica, medidas de rigidez hepática (MRH) e a medida da VOP-cf foram realizadas no mesmo dia.

Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais

Dados demográficos (gênero, idade), antropométricos (índice de massa corporal [IMC], circunferência abdominal) e clínicos (diagnóstico de DM2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, SM de acordo com os critérios ATPIII)¹² foram coletados. Os dados sobre as características clínicas da psoríase foram o tempo desde o início da psoríase (tempo desde o início da primeira lesão cutânea, lembrado pelo paciente), uso de terapia com IB (a qualquer momento) e dose cumulativa de MTX. Doses cumulativas de MTX ≥ 1.500 mg foram consideradas em risco de fibrose hepática.⁵ Os dados laboratoriais incluíram alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil transferase (GGT),

colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, hemoglobina glicada e contagem de plaquetas. As enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT) foram analisadas como valores absolutos e como índices (valor absoluto/limite normal superior).

Rigidez hepática e medidas de parâmetros de atenuação controlada

A medida da rigidez hepática foi realizada com pelo menos três horas de jejum por um único operador experiente utilizando FibroScan® TOUCH 502 (Echosens, França) com sondas M e XL projetadas para esse dispositivo. A técnica usada foi descrita anteriormente.¹³ Apenas resultados com 10 disparos válidos, taxa de sucesso > 60% e razão intervalo interquartil (IIR)/mediana da rigidez hepática < 30% foram incluídos na análise. Os resultados foram expressos em quilopascals (kPa). O PAC foi avaliado simultaneamente dentro da MRH válida e foi expresso em decibéis por metro (dB/m). A sonda XL, projetada para avaliar medidas entre 35 mm e 75 mm de profundidade (contra 25–65 mm na sonda M), foi usada nos pacientes nos quais não foi possível obter medidas válidas com a sonda M. O ponto de corte de 10 kPa foi usado para descartar FA¹⁴ e resultados do PAC ≥ 275 dB/m definiram a presença de esteatose.¹⁵

Medida da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf)

A VOP-cf foi medida pelo dispositivo e *software* Complior SP validados (Artech Medical, Paris, França), por um único operador experiente. As formas de onda carotídea e femoral foram registradas simultaneamente usando mecanotransdutores aplicados diretamente na pele, posicionados em correspondência à artéria carótida interna direita e à artéria femoral direita. O *software* mediu a diferença de tempo (em milissegundos) decorrido entre o início das ondas de pulso carotídeo e femoral. A distância entre os dois pontos, distância carotídeo-femoral (em centímetros), foi medida diretamente e multiplicada por 0,8.¹⁶ Duas medidas foram obtidas de cada paciente; o resultado foi a média de ambas. Se a diferença entre as duas medidas fosse > 0,5 m/s, uma terceira medida era realizada. A VOP-cf foi considerada aumentada se ≥ 10 m/s.¹⁶

Análise estatística

Os dados foram registrados em formulários de relato de caso e inseridos no *software* SPSS 21.0 (IBM Corp, Armonk, Nova York). Variáveis categóricas e contínuas foram analisadas e expressas como frequências para variáveis categóricas, médias com desvios-padrão e medianas com intervalos interquartis para variáveis contínuas. A análise univariada foi realizada usando o teste Qui-quadrado ou Fisher para variáveis categóricas e o teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, conforme apropriado. Para a identificação de variáveis independentemente associadas à presença de VOP-cf ≥ 10 m/s, foi realizada análise de regressão logística binária. As variáveis incluídas no modelo foram aquelas com plausibilidade clínica ou

Tabela 1 Dados clínicodemográficos e laboratoriais de pacientes com psoríase

Variáveis	n = 80
<i>Características clínicodemográficas</i>	
Gênero feminino (%)	57,5
Idade (anos)	56,2 \pm 11,5
IMC (kg/m ²)	28,6 \pm 5,3
Circunferência abdominal (cm)	101,7 \pm 12,6
Diabetes tipo 2 (%)	40,0
Hipertensão arterial (%)	70,0
Dislipidemia (%)	67,5
Síndrome metabólica (%)	57,5
Tempo desde o início da psoríase (meses)	252,0 (85,8–383,3)
Dose cumulativa de MTX ≥ 1.500 mg (%)	45,0
Tratamento imunobiológico (%)	33,8
<i>Laboratório</i>	
Índice ALT	0,47 (0,34–0,67)
Índice AST	0,51 (0,44–0,74)
Índice GGT	0,54 (0,37–0,79)
LDL (mg/dL)	121,0 \pm 37,0
HDL (mg/dL)	46,0 (37,5–55,0)
Triglicérides (mg/dL)	133,5 (85,0–182,5)
Contagem de plaquetas ($\times 10^3$)	256,5 \pm 76,1
<i>Elastografia transitória do fígado</i>	
MRH (kPa)	5,6 (4,4–8,7)
MRH (kPa) ≥ 10 (%)	16,3
PAC (dBm)	273,5 \pm 51,9
PAC (dB/m) ≥ 275 (%)	50,0
<i>Velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral</i>	
VOP-cf (m/s)	8,8 \pm 2,0
VOP-cf ≥ 10 m/s (%)	21,2

Os valores são proporções para dados categóricos, média (DP) para dados distribuídos normalmente e medianas (intervalos interquartis) para dados não paramétricos. IMC, índice de massa corporal; Índice ALT, valor absoluto de ALT/limite normal superior; Índice AST, valor absoluto de AST/limite normal superior; Índice GGT, valor absoluto de GGT/limite normal superior; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; MRH, medida de rigidez hepática; PAC, parâmetro de atenuação controlada; VOP-cf, velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

valores de $p < 0,20$ na análise univariada. O nível de significância adotado foi de 5%, e considerados estatisticamente significantes os níveis descritivos (p) abaixo desse valor.

Resultados

De 2020 a 2022, 80 pacientes foram incluídos (média de idade de 56,2 \pm 11,5 anos, 57,5% mulheres, IMC de 28,6 \pm 5,3 kg/m²). A duração mediana da doença foi de 252 meses (86–383 meses). Todos os pacientes tiveram medi-

Tabela 2 Análise comparativa entre pacientes com psoríase com e sem aumento da rigidez aórtica (VOP-cf ≥ 10 m/s)

	VOP-cf < 10 m/s (n = 63)	VOP-cf ≥ 10 m/s (n = 17)	p-valor
Idade (anos)	53,7 \pm 11,2	65,7 \pm 6,7	< 0,001
Gênero feminino (%)	58,7	52,9	0,66
IMC (kg/m ²)	28,9 \pm 5,5	27,6 \pm 4,6	0,18
Diabetes tipo 2 (%)	31,7	70,6	0,004
Hipertensão arterial (%)	63,5	94,1	0,014
Dislipidemia (%)	63,5	82,4	0,14
Síndrome metabólica (%)	54	70,6	0,21
PAC (dB/m)	274,7 \pm 49,6	269,1 \pm 61,1	0,34
PAC ≥ 275 dB/m (%)	50,8	47,1	0,78
MRH (kPa)	5,4 (3,6)	7,1 (3,7)	0,20
MRH ≥ 10 kPa (%)	17,5	11,8	0,57
Tempo desde o início da psoríase (meses)	252,0 (299,4)	240 (289,5)	0,98
Dose cumulativa de MTX ≥ 1.500 mg (%)	50,8	23,5	0,04
Tratamento imunobiológico (%)	36,5	23,5	0,31

Os valores são proporções para dados categóricos, médias (DP) para dados distribuídos normalmente e medianas (intervalos interquartis) para dados não paramétricos. A análise univariada foi realizada usando o teste Qui-quadrado ou Fisher para variáveis categóricas e o teste *t* de Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. IMC, índice de massa corporal; Índice ALT, valor absoluto de ALT/limite normal superior; Índice AST, valor absoluto de AST/limite normal superior; Índice GGT, valor absoluto de GGT/limite normal superior; N/A, não aplicável; PAC, parâmetro de atenuação controlada; VOP-cf, velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.

Tabela 3 Modelo de regressão final para variáveis independentemente associadas à presença de aumento da rigidez aórtica (VOP-cf ≥ 10 m/s)

Covariáveis ^a	Odds ratio	p	IC95%
Idade	1,21	0,003	1,06–1,38
Dose cumulativa de MTX ≥ 1.500 mg	0,18	0,033	0,038–0,87

^a Ajustado para idade e gênero.
IC, Intervalo de Confiança.

das bem-sucedidas de VOP-cf e MRH, bem como coleta de amostra de sangue. Dados demográficos, antropométricos e clínicos são mostrados na tabela 1. Na análise univariada, apenas idade, DM2, hipertensão arterial sistêmica e dose cumulativa de MTX ≥ 1.500 mg foram associados com VOP-cf ≥ 10 m/s (este último inversamente associado; tabela 2). SM, esteatose e fibrose hepática avançada não foram associadas ao aumento da RA. As variáveis incluídas na regressão logística foram idade, gênero, DM2, hipertensão arterial sistêmica, MRH (kPa) e dose cumulativa de MTX ≥ 1.500 mg.

Além do uso de MTX, a idade foi o único outro fator independente associado à VOP-cf ≥ 10 m/s. A dose cumulativa de MTX ≥ 1.500 mg, apresentada em 45% da população, representou fator de proteção cardiovascular, mas não o uso de IB (tabela 3).

Discussão

Este estudo, conduzido em pacientes com psoríase com alta prevalência de SM e seus componentes, como DM2, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, demonstrou efeito cardiovascular protetor da dose cumulativa de MTX ≥ 1.500 mg na aterosclerose subclínica, usando a medida da VOP-cf para RA. Embora alta prevalência de DHE tenha sido encontrada nesta população, o aumento da RA não foi associado à esteatose ou FA.

Indivíduos com psoríase têm rigidez arterial aumentada bem estabelecida quando comparados aos controles,^{9,17,18}

e na maioria dos estudos ela é independente do efeito de fatores de risco tradicionais, como tabagismo, hipertensão arterial sistêmica e IMC. Isso sugere que a psoríase em si confere risco cardiovascular aumentado, provavelmente em virtude da inflamação crônica. A medida média de VOP-cf no presente estudo foi de 8,8 \pm 2,0 m/s, semelhante à maioria dos estudos que usaram VOP-cf para análise comparativa.^{9,19} Todos os estudos anteriores em psoríase foram de caso-controle, e nenhum deles usou as recomendações estabelecidas para a medida de VOP-cf, definida por valor de corte padrão de 10 m/s para prever eventos cardiovasculares.¹⁶ Portanto, o presente estudo foi o primeiro a relatar a prevalência de aumento da RA usando valor padrão de VOP-cf ≥ 10 m/s em população de pacientes com psoríase.

A prevalência de VOP-cf ≥ 10 m/s no presente estudo foi de 21,2%, semelhante à prevalência de 25% encontrada em 477 pacientes com DM2 do estudo aninhado no *Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study*,²⁰ também uma população com alto risco cardiovascular. É importante notar que o aumento da RA não foi independentemente associado à SM e seus componentes no presente estudo, e isso corrobora a hipótese de que a própria psoríase poderia aumentar o risco cardiovascular.

Como a MASLD é em si fator de risco para aterosclerose,^{10,21} a avaliação da RA pode ser útil para prever o risco cardiovascular e de fibrose hepática nessa população. O aumento da RA pode ser a “marca registrada”

para vincular os múltiplos mecanismos inflamatórios e mediados por citocinas da hipótese do eixo hepato-dérmico,^{22,23} pois reflete os efeitos em longo prazo de fatores de risco estabelecidos e desconhecidos¹⁸ para complicações cardiovasculares e hepáticas. O presente estudo é o primeiro a avaliar a associação entre rigidez arterial e DHE em psoríase. Infelizmente, não foi possível demonstrar essa ligação entre fibrose hepática e aterosclerose precoce, provavelmente em virtude do tamanho amostral bastante pequeno. Portanto, estudos com amostras maiores são necessários para esclarecer melhor essa relação potencial.

A associação independente entre idade e aumento da RA reflete os processos fisiopatológicos causados pelo envelhecimento na composição da matriz extracelular das paredes arteriais.^{18,24} Curiosamente, a duração da doença no presente estudo não teve associação com aumento da RA, embora tenha sido relatado anteriormente em estudo de caso-controle,²⁵ que confirmou essa associação mesmo após ajuste para fatores de confusão (idade, peso, altura, frequência cardíaca e pressão média central). Poderia ser hipotetizado que, no presente estudo, os pacientes em uso de MTX tiveram benefício no risco cardiovascular, minimizando o efeito da duração da doença.

O efeito protetor do MTX na aterosclerose subclínica na psoríase encontrado neste estudo é pouco relatado na literatura. Usando medidas de espessura íntima-média carotídea ou braquial e função endotelial, os resultados com MTX e IB são divergentes.^{21,26} No presente estudo, o risco cardiovascular subclínico (não eventos cardiovasculares) foi avaliado com o método referência e foi possível demonstrar efeito anti-inflamatório do MTX no risco cardiovascular, apesar da alta prevalência de comorbidades cardiovasculares como hipertensão arterial, dislipidemia e a própria SM em mais de 50% dos pacientes. Esses dados destacam o papel da inflamação na aterosclerose, independentemente do fenótipo metabólico.^{27,28} Não foi possível demonstrar o mesmo efeito protetor com a terapia com IB, provavelmente em virtude do menor número de pacientes usando IB e/ou devido ao fato de ser terapia mais recente para psoríase.

Ao analisar eventos cardiovasculares, três metanálises com pacientes apresentando inflamação sistêmica (principalmente artrite reumatoide)²⁹⁻³¹ demonstraram que o tratamento com MTX foi associado à redução da incidência de eventos cardiovasculares. Na revisão sistemática de Horeau et al.,²⁹ exclusivamente em pacientes com psoríase, dois grandes estudos retrospectivos encontraram efeito protetor do MTX na incidência de eventos cardiovasculares importantes. Em um deles, o tratamento com MTX e agentes biológicos também foi associado à redução do risco de morte e eventos de doenças cardiovasculares em pacientes com psoríase grave em análise subsequente da prática clínica.³²

Há algumas limitações no presente estudo. O delineamento transversal não permite que a causalidade seja comprovada. A gravidade da doença não foi medida, e as associações não foram realizadas em relação a essa variável. O tamanho amostral pode ter comprometido as associações potenciais entre fibrose hepática e aterosclerose precoce, bem como o potencial efeito protetor dos IB no risco cardiovascular. Entretanto, a maioria dos estudos de caso-controle

que estabeleceram RA significativamente maior em pacientes com psoríase envolveram amostras variando de 20 a 73 pacientes.¹⁸

Conclusão

Efeito protetor cardiovascular do MTX na aterosclerose subclínica foi observado em uma população com psoríase com alta prevalência de SM e seus componentes.

Suporte financeiro

Este estudo recebeu suporte financeiro por meio de subsídios 429965/2018-4 do Conselho Nacional de Pesquisa e Tecnologia, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

Contribuição dos autores

Luciana Agoglia: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Helena Peixoto: Obtenção, análise e interpretação de dados.

Ana Carolina Cardoso: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Livia Barbosa: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Cecília S.X.L. Viter: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Sueli Carneiro: Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Gil F. Salles: Revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Cristiane A. Villela-Nogueira: participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Maria Chiara Chindamo: Participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Este estudo recebeu suporte financeiro através de subsídios 429965/2018-4 do Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq-Brasil).

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abdp.2025.03.009.

Referências

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133:377–85.
2. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:416–22.
3. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:656–62.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–402.
5. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46:1111–8.
6. Lindsay K, Fraser AD, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:569–72.
7. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol*. 2023;78:989–97.
8. Arias de la Rosa I, López-Montilla MD, Román-Rodríguez C, Pérez-Sánchez C, Gómez-García I, López-Medina C, et al. The clinical and molecular cardiometabolic fingerprint of an exploratory psoriatic arthritis cohort is associated with the disease activity and differentially modulated by methotrexate and apremilast. *J Intern Med*. 2022;291:676–93.
9. Berger M, Fesler P, Roubille C. Arterial stiffness, the hidden face of cardiovascular risk in autoimmune and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102891.
10. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. NAFLD and increased aortic stiffness: parallel or common physiopathological mechanisms? *Int J Mol Sci*. 2016;17:460.
11. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Ferreira MT, Cardoso CRL, Salles GF. Increasing aortic stiffness is predictive of advanced liver fibrosis in patients with type 2 diabetes: the Rio-T2DM cohort study. *Liver Int*. 2016;36:977–85.
12. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48.
13. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clin Biol*. 2008;32:58–67.
14. Wong VW, Irls M, Wong GL, Shili S, Chan AW, Merrouche W, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2019;68:2057–64.
15. European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guideline Panel, Chair, EASL, Governing Board representative, Panel members. EASL Clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75:659–89.
16. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445–8.
17. Shaharyar S, Warraich H, McEvoy JW, Oni E, Ali SS, Karim A, et al. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or causal link? *Atherosclerosis*. 2014;232:72–8.
18. Triantafyllidis K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertsias G, Schwarting A. Arterial stiffness as a surrogate marker of cardiovascular disease and atherosclerosis in patients with arthritides and connective tissue diseases: a literature review. *Diagnostics*. 2023;13:1870.
19. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, Valbusa F, Marino F, Zamboni M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*. 2009;218:110–3.
20. Cardoso CRL, Moran CBM, Marinho FS, Ferreira MT, Salles GF. Increased aortic stiffness predicts future development and progression of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetologia*. 2015;58:2161–8.
21. Ganzetti G, Campanati A, Molinelli E, Offidani A. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: three different diseases on a unique background. *World J Cardiol*. 2016;8:120–31.
22. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17:217.
23. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol*. 2018;179:16–29.
24. Angoff R, Mosarila RC, Tsao CW. Aortic stiffness: epidemiology, risk factors, and relevant biomarkers. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:709396.
25. Costa L, Caso F, D’Elia L, Attenuo M, Peluso R, Del Puente A, et al. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol*. 2012;31:711–5.
26. Verhoeven F, Prati C, Chouk M, Demougeot C, Wendling D. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:1105–12.
27. Barbarroja N, Ruiz-Ponce M, Cuesta-López L, Pérez-Sánchez C, López-Pedraza C, Arias-de La Rosa I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory arthritis: relationship with cardiovascular risk. *Front Immunol*. 2022;13:997270.
28. Mangoni AA, Tommasi S, Zinellu A, Sotgia S, Carru C, Piga M, et al. Repurposing existing drugs for cardiovascular risk management: a focus on methotrexate. *Drugs Context*. 2018;7:212557.
29. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnette T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:12–29.
30. Micha R, Imamura F, Wyler Von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108:1362–70.
31. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480–9.
32. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med*. 2013;273:197–204.



ARTIGO ORIGINAL

Pioderma gangrenoso: seguimento de 22 anos de pacientes em hospital terciário de referência no Brasil☆☆



Livia Maria Oliveira Salviano , Denise Miyamoto , Claudia Giuli Santi , Tatiana Mina Yendo  e Maria Cecilia Rivitti-Machado 

Departamento de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 28 de abril de 2024; aceito em 23 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Pioderma gangrenoso;
Síndrome de Sweet;
Úlcera cutânea

Resumo

Fundamentos: Pioderma gangrenoso (PG) é dermatose rara frequentemente associada a doenças sistêmicas. Observam-se mecanismos autoinflamatórios com infiltrado neutrofílico e necrose. Em virtude da alta morbidade, resposta variável à terapia e falta de padronização do tratamento, o PG constitui condição altamente complexa.

Objetivos: Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais, e a resposta à terapia de pacientes com PG acompanhados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Métodos: Este estudo retrospectivo e descritivo incluiu pacientes com PG confirmado em seguimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de janeiro de 2000 a agosto de 2021. Os dados foram obtidos de prontuários médicos.

Resultados: Foram incluídos 50 pacientes neste estudo. O tempo médio de início dos sintomas até o diagnóstico foi de 26,5 meses. As lesões ocorreram predominantemente na extremidade inferior em 72% (n = 36/50), e o tipo ulcerativo foi o mais comum (n = 43/50; 86%). Dor local foi mencionada em 39/50 (78%), e 12/50 (24%) apresentaram patergia. As doenças associadas mais frequentes foram doença inflamatória intestinal (n = 10/20; 20%) e hidradenite supurativa ([HS] n = 10/20; 20%). Corticoide sistêmico em altas doses foi, em geral, a primeira terapia (88%), isoladamente (n = 7/50; 14%) ou em associação com imunossuppressores clássicos ou imunobiológicos (n = 37; 74%). A maioria dos pacientes (n = 32/50; 64%) teve pelo menos uma hospitalização. Controle da doença foi alcançado em 44/50 (88%) pacientes, com recorrência em 48% (n = 24/50) e cura total sem medicação em 24% (n = 12). Dezesseis pacientes (32%) foram tratados com pelo menos um agente imunobiológico além dos medicamentos clássicos.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.014>

☆ Como citar este artigo: Salviano LM, Miyamoto D, Santi CG, Yendo TM, Rivitti-Machado MC. Pyoderma gangrenosum: a 22-year follow-up of patients in a tertiary reference hospital in Brazil. An Bras Dermatol. 2025;100:462–9.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: liviaasalviano@gmail.com (L.M. Salviano).

Limitações do estudo: Desenho retrospectivo, descritivo e número de pacientes.

Conclusões: Houve longo atraso no diagnóstico, associação com condições sistêmicas e cutâneas, e necessidade de terapia imunomoduladora ou imunossupressora prolongada (agentes clássicos e também agentes biológicos) para controle do PG.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Pioderma gangrenoso (PG) é dermatose incomum, caracterizada pelo acúmulo de neutrófilos na derme, hipoderme e, raramente, em órgãos internos.¹ O PG afeta de três a dez pessoas por milhão por ano,¹ especialmente mulheres adultas, mas pode ocorrer em qualquer idade.² As lesões de PG são consideradas manifestação autoinflamatória resultante da desregulação da imunidade inata e da superprodução de mediadores inflamatórios (como interleucinas 1 e 17, fator de necrose tumoral alfa) que promovem infiltração neutrofílica tecidual.^{1,3}

A apresentação clínica do PG é polimórfica e inclui as variantes ulcerativa (ou clássica), pustulosa, vegetante e bolhosa (ou atípica). A forma ulcerativa é a mais comum, evoluindo de pápulas ou pústulas para úlceras dolorosas com borda violácea bem definida e borda solapada. Afeta principalmente os membros inferiores e é frequentemente associada à doença inflamatória intestinal (DII), artropatias inflamatórias, gamopatia por IgA e neoplasias. A variedade pustulosa, também associada à DII, é caracterizada por pústulas no tronco e membros inferiores que regredem sem cicatrizes ou podem progredir para PG clássico. A forma vegetante apresenta-se como placa violácea única de crescimento lento ou abscesso, geralmente no tronco, que cicatriza com padrão cribriforme. O PG bolhoso é caracterizado por bolhas de progressão rápida, geralmente na face e membros superiores, que evoluem para necrose. É frequentemente associado a doenças hematológicas, como leucemia mieloide, linfoma, gamopatia monoclonal e síndrome mielodisplásica. O PG crônico que afeta a mucosa oral e labial é chamado de pioestomatite vegetante. O PG também pode se desenvolver em outros órgãos, incluindo pulmões, rins, ossos e olhos.⁴

O PG também pode estar associado a infecções por HIV e hepatite C, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus e psoríase.^{5,6} Também pode ser induzido por medicamentos como cocaína, propiltiouracil e antipsicóticos. Pode, ainda, ocorrer no contexto de síndromes autoinflamatórias, como PAPA (artrite piogênica, PG e acne), SAPHO (sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte) e PASH (PG, acne e HS). Traumas, incluindo procedimentos cirúrgicos, podem piorar ou desencadear lesões, um fenômeno chamado patergia. PG pós-operatório foi documentado após cirurgia ortopédica, cardiorácica, geral, plástica e ginecológica. O desafio no diagnóstico surge da sua falta de identificação, sua tendência a imitar feridas infectadas e exacerbação após desbridamento (procedimento padrão para tratar infecções de feridas) em decorrência da patergia.^{6–26} Quando há suspeita de PG, uma avaliação abrangente é recomendada, incluindo biopsias cutâneas para exame histopatológico e culturas para descartar etiologias infecciosas, neoplásicas e

autoimunes. A histopatologia do PG não é específica, mostrando infiltrado inflamatório misto, e a avaliação sistêmica inclui a investigação de doenças associadas frequentes.^{8–12} A terapia varia de acordo com a gravidade do PG, sua extensão, doenças associadas e tolerância do paciente, com o objetivo de reduzir a atividade inflamatória, promover a cicatrização da ferida, controle da dor e tratamento de condições associadas. Além disso, traumas como desbridamento cirúrgico e enxerto devem ser cuidadosamente indicados, pois podem piorar ou desencadear novas lesões.^{1,10} Corticosteroides sistêmicos e ciclosporina são considerados terapia de primeira linha. Outros imunossupressores e agentes imunobiológicos são frequentemente necessários em virtude da refratariedade das lesões do PG.^{8,12,27}

O PG prenuncia alto impacto na qualidade de vida dos pacientes, seja pelas lesões dolorosas e desfigurantes ou pelas comorbidades associadas.⁴ O atraso no diagnóstico pela raridade da doença e in experiência dos profissionais de saúde, o ônus socioeconômico relacionado ao tempo gasto com cuidados médicos, efeitos adversos dos medicamentos e internações hospitalares contribuem ainda mais para o aumento da morbidade do PG.^{1,3,9}

O objetivo deste estudo foi delinear o perfil clínico, epidemiológico, laboratorial e terapêutico dos pacientes com PG em seguimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) de janeiro de 2000 a agosto de 2021.

Métodos

Após aprovação do Comitê de Ética (CAAE: 57067622.0.0000.0068), este estudo retrospectivo e descritivo incluiu todos os pacientes com PG em seguimento no Departamento de Dermatologia do HCFMUSP de janeiro de 2000 a agosto de 2021. O diagnóstico de PG foi baseado em características clínicas, achados histopatológicos compatíveis e exclusão de outros diagnósticos diferenciais.

Os prontuários clínicos dos pacientes foram analisados para obtenção dos seguintes dados: variáveis sociodemográficas, hipóteses diagnósticas anteriores, início dos sintomas, número e localização das lesões, subtipos clínicos, sintomas associados, comorbidades, exames laboratoriais e histopatológicos, medicamentos, hospitalizações, tempo para controle da doença e recorrências.

As variáveis categóricas foram expressas como frequências e porcentagens. Médias, desvio padrão, mediana e valores mínimo e máximo foram calculados para variáveis quantitativas. A associação entre variáveis categóricas foi avaliada pelo teste Qui-quadrado de Pearson. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas no software estatístico SPSS para Windows v. 25.

Tabela 1 Gênero, idade no início dos sintomas e cor da pele dos pacientes

Aspectos	n = 50	n (%)	n _{faltante}
Gênero	Feminino	29 (58,0)	
	Masculino	21 (42,0)	
Idade no início dos sintomas (anos)	Médias (DP)	33,7 (16,0)	
	Mediana (mín-máx)	30 (3-65)	
Cor da pele (autodeclarada)	Branca	43 (87,8)	1
	Preta	4 (8,2)	
	Parda	2 (4,1)	

**Figura 1** Subtipos clínicos de pioderma gangrenoso – ulcerativo.

Resultados

Dados sociodemográficos

De janeiro de 2000 a agosto de 2021, 50 pacientes foram diagnosticados com PG. Houve predominância do gênero feminino (n=29/50; 58%). A média de idade no início dos sintomas foi de 33,7 anos (3 a 65 anos), e 87,8% se declararam brancos. Outras características sociodemográficas são apresentadas na tabela 1.

Características clínicas e comorbidades

PG foi a única hipótese diagnóstica em 24 de 50 (48%) casos. A média de idade no momento do diagnóstico foi de 36,2 anos (5 a 65 anos), com duração média dos sintomas de 26,5 meses (0,25 a 480 meses).

Lesões múltiplas (> 2) ocorreram em 19 de 50 (38%) pacientes. A região mais frequentemente afetada foi a extremidade inferior (n=36/50; 72%), seguida pela extremidade superior (n=15/50; 30%), tronco (n=13/50; 26%) e cabeça e pescoço (n=12/50; 24%). O subtipo ulcerativo (fig. 1) foi o mais comum (n=43/50; 86%; tabela 2). Dois pacientes apresentaram envolvimento oral e um teve envolvimento sistêmico (pulmões). Vinte pacientes (40%) apresentaram lesões em mais de uma localização; a associação de membros inferiores e superiores foi a mais frequente (n=7/20; 35%). Quando múltiplas lesões estavam presentes, o subtipo ulcerativo foi o mais encontrado (n=17/20; 85%). Os subtipos bolhoso e vegetante estão ilustrados nas figuras 2 e 3.

Dor local, geralmente de extrema intensidade, estava presente em 39 casos (58%). Sintomas sistêmicos estavam

Tabela 2 Número, localização e subtipo de lesões

Aspectos	n = 50	n (%)
Número de lesões no início dos sintomas	1 lesão	18 (36,0)
	2 lesões	13 (26,0)
	> 2 lesões	19 (38,0)
Localização		
Membros inferiores		36 (72,0)
Membros superiores		15 (30,0)
Região cefálica e cervical		12 (24,0)
Tronco		13 (26,0)
Mucosa oral		2 (4,0)
Outra localização	Mama; genital	2 (4,0)
Subtipo clínico		
Ulcerativo		43 (86,0)
Pustuloso		1 (2,0)
Bolhoso		1 (2,0)
vegetante		7 (14,0)
Pioestomatite vegetante		2 (4,0)
Envolvimento sistêmico	Pulmonar	1 (2,0)

presentes em 40 (80%) casos: febre em 12 (24%), dor nas articulações em 11 (22%) e perda ponderal em sete (14,9%) casos.

As comorbidades associadas são detalhadas na tabela 3.

Patéria foi observada em 14 (28%) casos; em três deles após procedimentos médicos (biópsia de mama, hepatectomia e enxerto), e o restante após ferimentos leves.

Testes laboratoriais e histopatológicos

Os dados laboratoriais são mostrados na tabela 4.

Histopatologia estava disponível em 47 dos 50 casos, com predominância de infiltrado inflamatório misto (n=27/47; 57,4%) seguido por infiltrado neutrofílico (n=16/47; 34%), infiltrado granulomatoso (n=13/47; 37,7%) e infiltrado linfo-histiocítico (n=4/47; 8,5%). A análise histopatológica detalhada está resumida na tabela 4.

Tratamento

Prednisona foi usada em 44 de 50 casos (88%), como medicamento único (n=7/50; 14%) ou em associação (n=37/50; 74%). O segundo medicamento mais utilizado foi a dapsona (n=36/50; 72%). Vale ressaltar que a dapsona sozinha resultou em controle completo da doença em dois casos. Quatorze pacientes (28%) utilizaram ciclosporina além de

Tabela 3 Condições associadas

Aspectos	n = 50 (%)
Condições associadas.	40 (80,0)
Doença inflamatória intestinal	10 (20,0)
Doença de Crohn	3 (6,0)
Colite ulcerativa	7 (14,0)
Neoplasia de órgão sólido	2 (4,0)
Próstata	1
Fígado	1
Doença hematológica	5 (10,0)
Gamopatia monoclonal	1
Gamopatia policlonal	1
Mielofibrose	1
Síndrome mielodisplásica	2
Artrite	6 (12,0)
Artrite lúpica	1
Artrite psoriásica	1
Artrite reumatoide	3
Artrite piogênica	1
Hidradenite supurativa	10 (20,0)
PASH	2
PAPASH	2
PAPA	1
Doença autoinflamatória indefinida	1
Desencadeado por medicação	2 (4,0)
Isotretinoína	1
Tocilizumabe	1
Doenças infecciosas	3 (6,0)
Hepatite C	2
HIV	1
Outras dermatoses exceto HS	7 (34,0)
Acne conglobata	1
Eritema anular centrífugo	1
Lúpus eritematoso	1
Psoríase	1
Pustulose subcórnea	1
Síndrome de Sweet	1
Vitiligo	1
Atividade de piodermite associada à atividade de comorbidade (n = 40)	6 (15,4)
Patergia	14
Enxerto	1
Hepatectomia	1
Biopsia de mama	1
Ferimento leve ^a	11
Histórico familiar de doenças associadas	3 (6,0)
Doença de Crohn	2
Colite ulcerativa	1
Comorbidades relacionadas ao tratamento	
Hipertensão arterial	11 (22,0)
Sepse	7 (14,0)
Diabetes	5 (10,0)
Uso de substâncias	
Fumo	14 (28)
Cocaína	2
Crack	1

^a Arranhões de cães, picadas de insetos, remoção de pelos, laceração, traumatismo por objeto contundente, *piercing*.

**Figura 2** Subtipos clínicos de pioderma gangrenoso – bolhoso.

outros medicamentos, e 16 pacientes (32%) usaram pelo menos um agente imunobiológico (tabela 5). Entre esses 16 pacientes usando imunobiológicos, cinco obtiveram cura completa, tornando possível reduzir gradualmente e, eventualmente, suspender a prednisona e outros agentes. Em dez casos, o controle da doença foi obtido utilizando imunobiológicos em associação com outros imunossuppressores clássicos (tabela 6). O controle não foi alcançado em um paciente com PG + HS, apesar da associação de alta dose de prednisona, ciclosporina e dois imunobiológicos diferentes (adalimumabe e ustekinumabe).

É digno de nota que, para sete pacientes, a principal indicação do imunobiológico foi PG; para sete pacientes, a principal indicação foi DII (cinco por colite ulcerativa [CU] e dois por doença de Crohn [DC]); para um paciente, artrite psoriásica e para um paciente, artrite lúpica (belimumabe). Detalhes sobre medicamentos, associações e resultados são descritos na tabela 6.

Hospitalização e progressão

Hospitalização foi necessária em 32 de 50 casos (64%) para controlar PG, dor ou infecção.



Figura 3 Subtipos clínicos de pioderma gangrenoso – vegetante.

Controle da doença (cicatrização de úlceras, permitindo redução da dose do medicamento principal, geralmente prednisona) foi alcançado em 44 de 50 (88%) pacientes após média de 3,56 meses (mediana 1–34).

Recorrência de PG foi observada em 49% dos casos, na maioria deles (70,8%) envolvendo o mesmo local da lesão inicial.

Remissão completa da doença ocorreu em 12 pacientes (24%), que estão sem terapia. Cinco pacientes necessitaram de imunobiológicos para manter o controle da doença após redução total dos imunossupressores clássicos. A mediana de tempo livre da doença foi de 37 meses (12 a 192 meses).

Os pacientes que utilizaram imunobiológicos ficaram livres da doença em 31,3% dos casos, enquanto os pacientes que não usaram imunobiológicos ficaram livres da doença em 35,3% dos casos.

Discussão

PG pode ocorrer em qualquer idade, especialmente entre 20 e 50 anos, e predomina em mulheres.¹ Na presente série, a média de idade no momento do diagnóstico foi de 33,7 anos e 58% dos pacientes eram mulheres, o que é consistente com a literatura.^{1–3} Oito (16%) pacientes tinham menos de 18 anos no momento do início da doença.

Na maioria dos casos (52%), PG não foi a hipótese inicial, levando a um tempo médio desde o início dos sintomas

Tabela 4 Aspectos laboratoriais e histopatológicos

Aspectos		n = 50 (%)	n ^{faltante}
Hemograma			
Anemia		34 (68,0)	0
Valor da hemoglobina	Médias (DP)	11,6 (2,2)	0
	Mediana (mín-máx)	12 (6,3–16)	
Leucocitose		25 (50,0)	0
Valor dos leucócitos	Médias (DP)	12289,8 (6345,0)	
	Mediana (mín-máx)	10815 (1108–34200)	
Marcadores inflamatórios			
Proteína C-reativa alta		32 (78,0)	9
Valor da proteína C-reativa	Médias (DP)	64,7 (86,6)	
	Mediana (mín-máx)	22,8 (0,3–354,3)	
Ferritina	Baixa	4 (10,8)	13
	Normal	19 (51,4)	
	Alta	14 (37,8)	
Valor da ferritina	Médias (DP)	290,1 (387,7)	13
	Mediana (mín-máx)	141 (7,4–1944)	
Hipogamaglobulinemia		5 (13,5)	13
Valor da gamaglobulina	Médias (DP)	1,30 (0,60)	13
	Mediana (mín-máx)	1,20 (0,60–3,60)	
Características histopatológicas			
		n = 47 (%)	
Subtipo de infiltrado inflamatório	Linfo-histiocítico	4 (8,5)	3
	Neutrófilico	16 (34,0)	
	Misto	27 (57,4)	
Infiltrado granulomatoso associado		13 (27,7)	3
Local do infiltrado inflamatório	Intraepidérmico	14 (29,8)	3
	Dérmico	46 (97,9)	3
	Hipodérmico	18 (38,3)	3
	Anexial	7 (14,9)	3

DP, desvio padrão; mín, valor mínimo; máx, valor máximo.

Tabela 5 Medicação (isolada)

Aspectos	n = 50 (%)	n _{faltante}
Prednisona	44 (88,0)	
Ciclosporina	14 (28,0)	
Dapsona	36 (72,0)	
Doxiciclina	5 (10,0)	
Colchicina	2 (4,0)	
Metotrexato	9 (18,0)	
Micofenolato mofetil	5 (10,0)	
Azatioprina	13 (26,0)	
Imunobiológicos	16 (32,0)	
Infliximabe	10 (62,5)	
Adalimumabe	7 (43,8)	
Ustequinumabe	4 (25,0)	
Secuquinumabe	2 (12,5)	
Belimumabe	1 (6,3)	
Corticosteroide tópico	14 (28,6)	1
Clobetasol	6	
Betametasona	3	
Triancinolona	2	
Clobetasol + triancinolona	2	
Tacrolimus tópico	9 (18,4)	1

até o diagnóstico de 26,5 meses. Esses dados demonstram que o PG ainda representa desafio diagnóstico, possivelmente relacionado à raridade da doença e à multiplicidade de diagnósticos diferenciais sendo considerado diagnóstico de exclusão apesar de sua apresentação característica.

Dentre os subtipos clínicos, a forma ulcerativa é a mais comum^{1,3-6} e também foi a mais frequente na presente análise (86%). As lesões afetaram predominantemente os membros inferiores, corroborando estudos anteriores.^{1,4,5,8-10} Um dos casos da presente série apresentou envolvimento pulmonar, o que foi descrito anteriormente em 42 relatos de casos.⁷⁻⁹ Patergia é descrita em 25% a 50% dos casos,^{3,5,11} e ocorreu em 24% dos pacientes da presente série.

A forma pós-operatória de PG mostra menor associação com doenças sistêmicas em comparação com outros tipos de PG; os distúrbios hematológicos são os mais prevalentes. As regiões mamárias e abdominal são as mais comumente afetadas em casos pós-operatórios e, em média, o acometimento ocorre em torno de sete dias após a cirurgia. Como é frequentemente diagnosticado erroneamente como ferida infectada, o desbridamento pode induzir a progressão das

lesões. PG deve ser incluído no diagnóstico diferencial de deiscência de ferida pós-operatória.²⁶

Dor local, que geralmente é desproporcional ao tamanho da lesão, ocorreu em 78% dos casos da presente série, e 24% dos pacientes apresentaram febre.⁶ Binus et al. observaram dor em 62,1% dos casos em um estudo retrospectivo incluindo 103 pacientes com PG.⁶

Doenças sistêmicas, principalmente DII, artropatias inflamatórias e distúrbios hematológicos,^{6,12,13} podem preceder, coexistir ou seguir o diagnóstico de PG. A maioria dos pacientes da presente série (80%) tinha pelo menos uma condição associada; nessa série, a condição não dermatológica mais comum foi DII (20%). PG também pode ocorrer no contexto de síndrome paraneoplásica. De acordo com Shah et al., PG paraneoplásico geralmente se apresenta como lesão ulcerativa nas extremidades em associação com tumor de mama.¹⁵ Dois dos pacientes da presente série tinham histórico de neoplasia sólida (fígado e próstata).

Um paciente desenvolveu síndrome de Sweet e dez (20%) apresentavam HS. Seis (12%) dos pacientes da presente série tinham síndromes autoinflamatórias associadas (PASH, PAPASH, PAPA e doença autoinflamatória indefinida). A coexistência de PG e síndrome de Sweet foi relatada.^{19,20,28-33} Outras dermatoses observadas nos pacientes da presente série incluíram: acne conglobata, lúpus eritematoso (com artrite lúpica), psoríase (com artrite psoriásica), vitiligo, pustulose subcórnea e eritema anular centrífugo.

Na presente série, 17 pacientes relataram uso de tabaco (n = 14), cocaína (n = 1) e crack (n = 1). Keith et al. relataram a associação entre PG e cocaína adulterada com levamisol. A cocaína tem efeito tóxico nas células endoteliais, e o levamisol promove vasculopatia, que são prováveis mecanismos fisiopatológicos no desenvolvimento de PG.²¹⁻²³ Um paciente desenvolveu PG após tratamento de acne com isotretinoína e um paciente após terapia anti-IL6 (tocilizumabe) para artrite reumatoide. Casos induzidos por medicamentos são incomuns e podem estar relacionados à migração e funcionalidade anormais de neutrófilos, desencadeando resposta inflamatória desregulada e apoptose de queratinócitos.^{19,21,22}

Anemia ocorreu na maioria dos pacientes da presente série (68%) em decorrência de vários fatores, incluindo doenças associadas (DII, distúrbios hematológicos), cronicidade do PG, sangramento das lesões, e hemólise induzida por dapsona. Também foram observados leucocitose e aumento de proteína-C reativa (PCR), o que pode ser

Tabela 6 Medicamentos e associações

Medicamentos e associações	Cura total	Controle da doença	Sem controle da doença	Total
Dapsona	0	2	1	3 (6,0)
Prednisona	5	2	0	7 (14,0)
Prednisona + dapsona	6	10	2	18 (36,0)
Prednisona + dapsona + ciclosporina	1	3	2	6 (12,0)
Imunobiológicos	2	1	0	3 (6,0)
Prednisona + imunobiológicos	1	2	0	3 (6,0)
Prednisona + dapsona + imunobiológicos	1	1	0	2 (4,0)
Prednisona + ciclosporina + imunobiológicos	0	0	1	1 (2,0)
Prednisona + dapsona + ciclosporina + imunobiológicos	1	6	0	7 (14,0)
Total	17 (34,0)	27 (54,0)	6 (12,0)	50 (100,0)

atribuído ao estado pró-inflamatório do PG, à associação frequente com infecção secundária e neutrofilia periférica induzida por corticosteroides sistêmicos.^{11,23}

Infiltração neutrofílica acentuada estava presente em 34% dos casos do presente estudo, afetando também os anexos em 14,9%, e quatro dos casos da presente série (8,5%) apresentavam infiltrado linfo-histiocítico. Infiltrado granulomatoso também pode ocorrer¹ e foi observado em 27,7% dos casos na presente série. Poucos estudos avaliaram as características histopatológicas do PG. Chakiri et al. relataram que entre 14 pacientes com PG, infiltrado neutrofílico denso ocorreu em todos os casos, com vasculite em quatro casos e infiltrado linfoplasmocítico em cinco casos.¹ Os achados histopatológicos do PG não são específicos e variam de acordo com o estágio da lesão. Lesões iniciais podem mostrar supuração na derme profunda, frequentemente foliculocêntrica, e infiltrados neutrofílicos densos.^{1,11} Após a ulceração, pode haver necrose e hemorragia, trombose de vasos sanguíneos dérmicos ou hipodérmicos, com infiltrado linfocítico.¹¹

O tratamento do PG visa reduzir a atividade inflamatória e a dor, promover a cicatrização de feridas e controlar doenças associadas.^{2,11,24,25} Ele ainda representa um desafio, pois nenhuma terapia específica está disponível atualmente e não há consenso sobre qual tratamento é o mais eficaz. Os corticosteroides sistêmicos são geralmente eficazes e considerados o tratamento de primeira linha em dose equivalente a 0,5–1 mg/kg/dia de prednisona. Lesões mais resistentes requerem terapia mais longa (> três meses), doses maiores ou associação com outros agentes imunomoduladores. No presente estudo, a maioria dos casos foi tratada com prednisona 0,25–1,5 mg/kg/dia (88%) como terapia de primeira linha.^{1,2,4–6,11,24} A ciclosporina também é considerada terapia de primeira linha, frequentemente em associação com prednisona em casos recalcitrantes, e foi necessária em 28% dos casos do presente estudo em algum momento do seguimento.²⁷

Outros imunossuppressores e imunomoduladores podem ser indicados, como dapsona, azatioprina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida e metotrexato. Agentes imunobiológicos, incluindo infliximabe, adalimumabe, ustekinumabe e canakinumabe, também foram utilizados.^{1,2,4–6,11,24} O segundo medicamento mais utilizado na presente série foi a dapsona (72%), e dois em cada três pacientes obtiveram controle da doença com dapsona em monoterapia. Azatioprina também foi usada em 13 dos pacientes da presente série para o tratamento de DII; entretanto, o mesmo não induziu melhora das lesões de PG.^{1,2,4–6,11,24}

Imunobiológicos são opções terapêuticas promissoras em virtude de sua atividade em citocinas inflamatórias envolvidas na patogênese de PG, como TNF- α , IL-1, e IL-17.^{2,4,24,27,28} Dezesesseis dos pacientes do presente estudo (32%) utilizaram pelo menos um agente imunobiológico, uma vez que as lesões de PG eram refratárias à terapia com corticosteroides (n = 9) ou para o tratamento de comorbidade (n = 7). Foi demonstrado que alguns pacientes com DII têm resposta adequada apenas com imunobiológicos, sugerindo que eles devem ser considerados terapia de primeira linha para o tratamento de PG.^{8,11,12}

A maioria dos pacientes necessitou de hospitalização pelo menos uma vez (32 casos, 64%), semelhante à taxa relatada por Platzer et al. em uma revisão de 36 casos (69,4%).⁴ Sete (14%) dos pacientes do presente estudo desenvolve-

ram sepse durante terapia imunossupressora em pelo menos uma das recorrências da doença. Desses sete pacientes, três usaram prednisona + dapsona + ciclosporina + imunobiológicos; um usou prednisona + dapsona + imunobiológicos; um usou prednisona + imunobiológicos; e dois usaram apenas prednisona. As infecções estão entre as principais causas de morte em estudos de PG.^{4,13} Dois dos pacientes do presente estudo apresentaram catarata grave como complicação do uso prolongado de prednisona. Um paciente desenvolveu nefropatia irreversível e doença desmielinizante após prednisona e ciclosporina. Esses dados podem sugerir benefícios da introdução precoce de imunobiológicos.

Controle da doença foi alcançado em 44 de 50 pacientes (88%) após média de 3,56 meses, consistente com as taxas de remissão descritas.³ Recorrência de PG ocorreu em 49% dos pacientes do presente estudo, principalmente no local anterior (70,8%). Taxas de recorrência variáveis foram relatadas na literatura (17%–61%) e também foram mais comuns no local da lesão primária.^{3,4}

Ao final do seguimento dos pacientes do presente estudo, entre 17 pacientes (34%) que estavam livres da doença, cinco permaneceram usando imunobiológicos, enquanto 12 estavam sem qualquer terapia de manutenção. Todos os cinco pacientes que alcançaram remissão completa da doença com imunobiológicos tinham DII (três CU e dois DC) e três também apresentavam HS. Nenhum dos cinco teve recorrência das lesões. Esses dados fornecem evidências adicionais de que pacientes com comorbidades podem se beneficiar do uso precoce de imunobiológicos.^{8,11,12} Vale ressaltar que 20 de 32 (62,5%) pacientes com PG idiopática ou HS associada ou PG sintomático foram controlados com imunossuppressores clássicos, e seis (18,75%) deles só alcançaram o controle da doença com imunobiológicos.

As principais limitações do presente estudo são sua natureza retrospectiva, o desenho descritivo e o número de pacientes. Portanto, embora pareça uma amostra pequena quando consideradas doenças mais comuns, o PG é doença rara, e esta é uma das maiores séries já publicadas incluindo a América Latina e pacientes com longo seguimento.

Conclusão

O presente estudo confirma que PG é doença rara, frequentemente difícil de diagnosticar e associado a doenças sistêmicas e síndromes autoinflamatórias. Embora os corticosteroides sistêmicos permaneçam como terapia de primeira linha, os dados do presente estudo sugerem que expandir o uso de imunobiológicos no início do tratamento de PG pode representar ferramenta terapêutica promissora para evitar recorrências da doença e hospitalizações frequentes.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Livia Maria Oliveira Salviano: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação

da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Denise Miyamoto: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Claudia Giuli Santi: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Tatiana Mina Yendo: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Maria Cecília Rivitti-Machado: Aprovação da versão final do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Chakiri R, Baybay H, El Hatimi A, Gallouj S, Harmouch T, Mernissi FZ. Clinical and histological patterns and treatment of pyoderma gangrenosum. *Pan Afr Med J*. 2020;36:59.
- Goldust M, Hagstrom EL, Rathod D, Ortega-Loayza AG. Diagnosis and novel clinical treatment strategies for pyoderma gangrenosum. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13:157–61.
- Pereira N, Brites MM, Gonçalo M, Tellechea O, Figueiredo A. Pyoderma gangrenosum-a review of 24 cases observed over 10 years. *Int J Dermatol*. 2013;52:938–45.
- Platzer KD, Kostner L, Vujic I, Monshi B, Richter L, Rappersberger K, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 36 pyoderma gangrenosum patients – a retrospective, single institution observation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:474–5.
- Vacas AS, Torre AC, Bollea-Garlatti ML, Warley F, Galimberti RL. Pyoderma gangrenosum: clinical characteristics, associated diseases, and responses to treatment in a retrospective cohort study of 31 patients. *Int J Dermatol*. 2017;56:386–91.
- Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. 2011;165:1244–50.
- Gade M, Studstrup F, Andersen AK, Hilberg O, Fogh C, Bendstrup E. Pulmonary manifestations of pyoderma gangrenosum: 2 cases and a review of the literature. *Respir Med*. 2015;109:443–50.
- Gupta AS, Greiling TM, Ortega-Loayza AG. A systematic review of pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement: clinical presentation, diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:295–7.
- Hooton TA, Hanson JF, Olerud JE. Recalcitrant cutaneous pyoderma gangrenosum with pulmonary involvement resolved with treatment of underlying plasma cell dyscrasia. *JAAD Case Rep*. 2021;9:28–30.
- Rodríguez-Zúñiga MJM, Heath MS, Gontijo JRV, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: a review with special emphasis on Latin America literature. *An Bras Dermatol*. 2019;94:729–43.
- Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:191–211.
- Ashchyan HJ, Butler DC, Nelson CA, Noe MH, Tsiaras WG, Lockwood SJ, et al. The association of age with clinical presentation and comorbidities of pyoderma gangrenosum. *JAMA Dermatol*. 2018;154:409–13.
- Kaffenberger BH, Hinton A, Krishna SG. The impact of underlying disease state on outcomes in patients with pyoderma gangrenosum: a national survey. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:659–300.
- Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, Crosti C, Meroni PL, Cugno M. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:202–10.
- Shah M, Sachdeva M, Gefri A, Jfri A. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum in solid organ malignancy: a literature review. *Int J Dermatol*. 2020;59:154–8.
- Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH syndromes: pathophysiology, presentation and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:555–62.
- Tannenbaum R, Strunk A, Garg A. Overall and subgroup prevalence of pyoderma gangrenosum among patients with hidradenitis suppurativa: a population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1533–7.
- Marzano AV, Damiani G, Ceccherini I, Berti E, Gattorno M, Cugno M. Autoinflammation in pyoderma gangrenosum and its syndromic form (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis). *Br J Dermatol*. 2017;176:1588–98.
- Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, Cugno M. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br J Dermatol*. 2016;175:882–91.
- Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, Morse D, Genovese G, Cugno M. Mechanisms of inflammation in neutrophil-mediated skin diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1059.
- Wu BC, Patel ED, Ortega-Loayza AG. Drug-induced pyoderma gangrenosum: a model to understand the pathogenesis of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2017;177:72–83.
- Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D. Multiple pyoderma gangrenosum ulcers associated with cocaine abuse. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016;16:e527–8.
- Keith PJ, Joyce JC, Wilson BD. Pyoderma gangrenosum: a possible cutaneous complication of levamisole-tainted cocaine abuse. *Int J Dermatol*. 2015;54:1075–7.
- McKenzie F, Cash D, Gupta A, Cummings LW, Ortega-Loayza AG. Biologic and small-molecule medications in the management of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat*. 2019;30:264–76.
- Marzano AV, Damiani G, Genovese G, Gattorno M. A dermatologic perspective on autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 110:32–8.
- Tolkachjov SN, Fahy AS, Cerci FB, Wetter DA, Cha SS, Camilleri MJ. Postoperative pyoderma gangrenosum: a clinical review of published cases. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1267–79.
- DaCunha M, Siscos S, Downing M, Tarantino I, Hall J. Pyoderma gangrenosum controlled with rituximab. *JAAD Case Rep*. 2019;5:593–5.
- Xu A, Balgobind A, Strunk A, Garg A, Alloo A. Prevalence estimates for pyoderma gangrenosum in the United States: an age- and sex-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:425–9.
- Wollina U. Pyoderma gangrenosum-a systemic disease? *Clin Dermatol*. 2015;33:527–30.
- Ahmad K, Ramsay B. Pyoderma gangrenosum associated with subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:46–8.
- Benton EC, Rutherford D, Hunter JA. Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:77–80.
- Vázquez García J, Almagro Sánchez M, Fonseca Capdevila E. Multiple neutrophilic dermatoses in myelodysplastic syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:398–401.
- Burton JL. Sweet's syndrome, pyoderma gangrenosum and acute leukaemia. *Br J Dermatol*. 1980;102:239.



ARTIGO ORIGINAL

O impacto da dermatite atópica na prática clínica: resultados do MEASURE-AD do Brasil, México e Argentina ☆,☆☆



Catalina Rincón Pérez ^{a,*}, Valeria Aoki ^b, Roberta F. Criado ^c, Martti Antila ^d, Maria Valeria Angles ^e, Tania Ferreira Cestari ^f, Delfina Guadalupe Villanueva Quintero ^g, Gabriel Magariños ^h, Carla Castro ^h, Adriana López Tello-Santillán ⁱ, Magda Weber ^j, Daniel Lorenzini ^j, Caio Cesar Silva de Castro ^k, Jorge Maspero ^l, Linda García-Hidalgo ^m, Limei Zhou ⁿ, Shereen Hammad ^o, Lucila de Campos ^p, Tatiane Cristina Rodrigues ^q, Carolina Arzelán ^r e Paula C. Luna ^s

^a GA²LEN Atopic Dermatitis Center of Reference and Excellence, Medical Specialty Unit, Secretaria de la Defensa Nacional, Cidade do México, México

^b Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil

^d Clínica de Alergia, Sorocaba, SP, Brasil

^e Departamento de Dermatologia, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^f Departamento de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^g Grupo Clínico CATEI (Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias) Sociedad Civil, Guadalajara, Jal, México

^h Clinical Research, Psorihue Medicina Interdisciplinaria, Buenos Aires, Argentina

ⁱ NEKI Servicios Médicos, Vicente Guerrero, Toluca, Méx, México

^j Departamento de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^k Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^l Allergy and Respiratory Medicine, Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina

^m Departamento de Dermatologia no Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Cidade do México, México

ⁿ Data and Statistical Sciences, AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, EUA

^o Intercontinental Dermatology, AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Dubai, Emirados Árabes Unidos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.05.011>

☆ Como citar este artigo: Pérez CR, Aoki V, Criado RF, Antila M, Angles MV, Cestari TF, et al. The real-world burden of atopic dermatitis: MEASURE-AD results from Brazil, Mexico, and Argentina. An Bras Dermatol. 2025;100:470–86.

☆☆ Trabalho realizado em 14 locais na Argentina, Brasil e México.

* Autor para correspondência.

E-mail: cide@inmunodermamexico.com (C.R. Pérez).

^p *Imunologia (Dermatologia), AbbVie Brasil, São Paulo, Brasil*^q *Intercontinental Dermatology, AbbVie Brasil, São Paulo, SP, Brasil*^r *Dermatologia, AbbVie S.A., Buenos Aires, Argentina*^s *Instituto de Neumonologia y Dermatologia, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina*

Recebido em 9 de maio de 2024; aceito em 25 de maio de 2024

PALAVRAS-CHAVEAmérica Latina;
Dermatite atópica;
Efeitos psicossociais
da doença;
Terapêutica**Resumo****Fundamentos:** O impacto da dermatite atópica (DA) aumenta com a gravidade da doença.**Objetivo:** Caracterizar o impacto da DA na prática clínica no Brasil, México e Argentina.**Métodos:** O estudo *MEASURE-AD* incluiu pacientes (≥ 12 anos) com DA moderada a grave recebendo ou candidatos a receber terapia sistêmica entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020. As características dos pacientes, tratamentos e resultados foram registrados durante atendimento em consultório. Os desfechos primários analisados incluíram pior prurido/últimas 24 horas (*Worst Pruritus Numerical Rating Scale* [WP-NRS]), qualidade de vida (QV, *Dermatology Life Quality Index* [DLQI] e *Children's DLQI* [CDLQI]).**Resultados:** De 180 pacientes (adultos, $n = 157$; adolescentes, $n = 23$), 52,2% eram masculinos. A média de idade (DP) era de 33,8 (17,0) anos e todos estavam recebendo tratamento para DA (65,6% terapia sistêmica). Prurido grave (WP-NRS ≥ 7) foi relatado por 54,4% (adultos, 57,3%; adolescentes, 34,8%). Efeito muito/extremamente grande na QV (DLQI/CDLQI ≥ 11) foi relatado por 50,0% dos pacientes ≥ 16 anos e 42,9% dos pacientes de 12 a 15 anos. O *Eczema Area Severity Index* (EASI) médio foi de 17,0 (adultos, 17,7; adolescentes, 12,4); 3,9% dos pacientes tinham pele livre da doença (EASI 0) e 26,7% tinham DA grave (EASI 23 a 72). Nos seis meses anteriores, 0, 1–2, 3–4, 5–6 e > 6 exacerbações foram relatadas por 8,3%, 27,2%, 31,1%, 11,7% e 15,6% dos pacientes, respectivamente. Em média, as exacerbações duraram 15,2 dias (adultos, 15,9 dias; adolescentes, 11,1 dias).**Limitações do estudo:** Informações autorrelatadas pelos pacientes e recordação durante atendimento em consultório.**Conclusões:** Apesar do tratamento, a gravidade da doença e o impacto na QV foram altos, sugerindo que a DA não é adequadamente controlada em todos os pacientes, destacando necessidade considerável não atendida de tratamentos eficazes para reduzir o impacto da DA.© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).**Introdução**

Dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é doença de pele crônica, recidivante e inflamatória que frequentemente tem efeito físico, psicológico e socioeconômico negativo na vida dos pacientes.^{1,2} O impacto da DA aumenta com a gravidade da doença e com a ocorrência repetida de exacerbações da doença, afetando adversamente a qualidade de vida (QV) do paciente.^{2–4} O tratamento da DA visa reduzir os sintomas (p. ex., prurido, dor, distúrbios do sono) e a inflamação, induzir o desaparecimento das lesões da pele, melhorar a QV e controlar a doença em longo prazo.¹ A estratégia de tratamento varia de acordo com a gravidade da doença, idade do paciente e país, e pode ser influenciada pelo acesso ao tratamento e recomendações locais, bem como diferenças nos recursos de saúde entre países e regiões geográficas.^{5–9} Poucos estudos

relataram a gravidade da DA e os esquemas de tratamento na América Latina. A prevalência geral da DA entre crianças e adolescentes na América Latina foi relatada como variando de 2,8% a 24,6% entre os países,^{10,11} enquanto, geralmente, uma prevalência menor foi relatada entre adultos (Argentina, 3%–5%;^{12,13} Brasil, México e Colômbia, 2%–10%).^{13,14} Em três estudos conduzidos no Brasil e na Colômbia, aproximadamente 2/3 dos pacientes foram relatados como tendo doença moderada a grave (65%–87% segundo os estudos e métodos de avaliação).^{15–17} Nos mesmos estudos, os tratamentos mais comuns incluíram corticosteroides tópicos e anti-histamínicos orais seguidos por corticosteroides sistêmicos.^{15–17} O uso de terapias biológicas permaneceu baixo (aproximadamente 10% dos pacientes).^{16,17} Impacto negativo na QV, produtividade no trabalho e custos diretos e indiretos também foram relatados.^{15,16,18,19} Entretanto, ainda existem lacunas em relação à compreensão do efeito

da DA na vida de pacientes com doença moderada a grave na América Latina.

O objetivo do estudo *MEASURE-AD* foi avaliar o impacto físico, psicológico e socioeconômico da doença, esquemas de tratamento e utilização de recursos de saúde (HCRU, do inglês *healthcare resource utilization*) em pacientes adolescentes e adultos com DA moderada a grave na América Latina que estavam recebendo ou eram candidatos a receber terapia sistêmica.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

O *MEASURE-AD* foi um estudo de coorte observacional, multicêntrico e transversal conduzido em 28 países na Europa Ocidental/Canadá, Ásia/Australásia, Europa Oriental/Oriente Médio e América Latina.²⁰ Aqui são relatados os resultados para pacientes inscritos no *MEASURE-AD* em três países latino-americanos (Brasil, México e Argentina).

O desenho do estudo foi relatado anteriormente.²⁰ De modo resumido, o *MEASURE-AD* incluiu adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12–17 anos) com DA atendidos em consulta de rotina em clínica dermatológica ou consultório, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020. Pacientes com diagnóstico de DA confirmado por médico, que tinham doença moderada a grave avaliada por médico e eram candidatos atuais para terapia sistêmica para DA de acordo com o profissional de saúde ou estavam atualmente recebendo terapia sistêmica para DA foram incluídos no estudo. Além disso, seis meses de histórico de medicação eram necessários. Os pacientes precisavam das consentimento informado para divulgar suas informações pessoais de saúde (com apoio dos pais, conforme necessário). Notificações/submissões aos comitês de ética responsáveis, instituições de saúde e/ou autoridades competentes foram realizadas conforme exigido pelas leis e regulamentos locais aplicáveis. Os pacientes foram excluídos se estivessem participando de ensaio clínico intervencionista (a participação em outro estudo ou registro não intervencionista não foi critério de exclusão).

Desfechos

Os desfechos primários foram o pior prurido nas últimas 24 horas avaliado pela Escala Numérica de Avaliação do Pior Prurido (WP-NRS, do inglês *Worst Pruritus Numeric Rating Scale*; escore variou de 0 a 10) e a QV usando o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI, do inglês *Dermatology Life Quality Index*; avaliado em pacientes com idade ≥ 16 anos; intervalo de escore de 0 a 30) ou DLQI Infantil (CDLQI, do inglês *Children's DLQI*; avaliado em pacientes com idade de 12 a 15 anos; intervalo de escore de 0 a 30); o escore mais alto indica maior prurido ou menor QV.

Além disso, os seguintes desfechos secundários foram avaliados: *Patient Oriented Eczema Measurement* (POEM; intervalo de escore de 0 a 28), controle da doença avaliado pelo paciente (usando o *Inadequately Controlled AD Questionnaire* com base na declaração “Eu sinto que meus tratamentos atuais são eficazes no controle da minha dermatite atópica”, em uma escala de 5 pontos variando de “discordo totalmente” a “concordo totalmente”), *SCO-*

Ring Atopic Dermatitis (SCORAD; intervalo de escore de 0 a 103), *Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD; intervalo de escore de 0 a 4), envolvimento da área da superfície corporal (intervalo de escore de 0% a 100%) e o *Eczema Area and Severity Index* (EASI; intervalo de escore de 0 a 72). A frequência e a duração das exacerbações da doença nos últimos seis meses foram avaliadas com base no autorrelato do paciente (exacerbação foi definida como piora repentina da DA com necessidade de intensificação do tratamento ou necessidade de consultar um profissional de saúde em virtude da piora da DA). O efeito da DA no sono também foi avaliado (durante a semana anterior: horas de sono por noite, minutos até adormecer e sono interferindo na função diária).

Outros desfechos relatados pelos pacientes incluíram *5D-Pruritus* (faixa de escore de 5 a 25), *Atopic Dermatitis Impact Scale* (ADerm-IS), *Atopic Dermatitis Symptom Scale* (ADerm-SS), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), incluindo subescalas de ansiedade HADS (HADS-A; faixa de escore de 0 a 21) e depressão HADS (HADS-D; faixa de escore de 0 a 21), e *Short Form-12 Health Survey* (SF-12; faixa de escore de 0 a 100) para adultos e *Short Form-10 Health Survey* (SF-10; faixa de escore de 0 a 100) para adolescentes. Além disso, foram avaliados a produtividade no trabalho e o comprometimento da atividade em decorrência da DA (WPAl-AD, do inglês *Work Productivity and Activity Impairment due to AD*) e HCRU (número de visitas para assistência médica e número de visitas para cuidados agudos nos últimos seis meses em virtude da DA e despesas diretas para aspectos de assistência médica específicos para DA).

Análises estatísticas

Os dados foram coletados durante uma única visita. Além disso, foram relatados dados retrospectivos coletados anteriormente de provedores de assistência médica. Todas as análises foram baseadas nos dados observados. Os dados contínuos foram caracterizados de maneira descritiva utilizando média, desvio padrão (DP) e mediana e intervalo interquartil (IIQ). Os dados categóricos foram caracterizados de maneira descritiva utilizando distribuições de frequência (isto é, número e porcentagem de pacientes).

Análises de subgrupos por níveis de gravidade da doença EASI (livre da doença, 0; pequena, 0,1–5,9; moderada, 6,0–22,9; e acentuada, 23,0–72,0),²¹ uso de terapia sistêmica (sim/não), uso de dupilumabe (sim/outro medicamento sistêmico), níveis de efeito DLQI (sem efeito, 0–1; pequeno, 2–5; moderado, 6–10; muito grande, 11–20; e extremamente grande, 21–30), níveis de gravidade da doença POEM (livre ou quase livre, 0–2; pequena, 3–7; moderada, 8–16; grave, 17–24; e muito acentuada, 25–28),²² e categoria de escore da *AD Symptom Scale Total Symptom Score-7* (ADerm-SS TSS-7; < 28 vs. ≥ 28) foram conduzidas.

As diferenças entre os subgrupos foram comparadas estatisticamente; o teste de Kruskal-Wallis foi usado para variáveis contínuas e o teste de Qui-Quadrado para variáveis categóricas. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote SAS® versão 9.4 (SAS, Cary, NC, EUA).

Tabela 1 Dados demográficos e características basais em pacientes do Brasil, México e Argentina

	População total (n = 180)	Adultos (n = 157)	Adolescentes (n = 23)
Idade, média (DP)/mediana (IIQ), a	33,8 (17,0)	36,6 (16,4)	14,8 (1,6)
	28,0 (21,0–43,0)	32,0 (23,0–46,0)	15,0 (13,0–16,0)
Pacientes masculinos, n (%)	94 (52,2)	82 (52,2)	12 (52,2)
IMC, média (DP)/mediana (IIQ), kg/m ²	25,9 (4,7)	26,3 (4,5)	22,9 (5,0)
	25,2 (22,9–28,6)	25,4 (23,3–28,8)	21,9 (19,6–25,8)
Duração da DA, média (DP)/mediana (IIQ), a	16,5 (12,1)	17,2 (12,7)	11,6 (4,1)
	15,1 (6,5–23,7)	16,7 (6,1–24,6)	12,7 (9,4–14,4)
DA inadequadamente controlada, n (%)	45 (25,0)	42 (26,8)	3 (13,0)
Tempo desde o diagnóstico da DA até a primeira terapia, média (DP)/mediana (IIQ), a	9,1 (10,8)	9,3 (11,5)	7,2 (3,6)
	5,1 (0,3–16,1)	5,0 (0,0–16,3)	7,7 (4,0–9,7)
	n = 52	n = 45	n = 7
Tempo desde o diagnóstico de DA até a primeira terapia sistêmica, média (DP)/mediana (IIQ), a	10,3 (10,6)	10,8 (11,1)	7,3 (5,1)
	8,4 (1,2–17,0)	8,2 (1,0–18,4)	8,9 (2,4–12,5)
	n = 143	n = 124	n = 19
Terapia sistêmica contínua nos últimos 12 meses, n (%)	34 (18,9)	29 (18,5)	5 (21,7)
Terapia atual, n (%)	180 (100,0)	157 (100,0)	23 (100,0)
Terapia sistêmica, isoladamente ou em combinação	118 (65,6)	101 (64,3)	17 (73,9)
Corticosteroides sistêmicos	41 (34,7)	38 (37,6)	3 (17,6)
Metotrexato	39 (33,1)	32 (31,7)	7 (41,2)
Dupilumabe	29 (24,6)	24 (23,8)	5 (29,4)
Ciclosporina	20 (16,9)	19 (18,8)	1 (5,9)
Azatioprina	2 (1,7)	1 (1,0)	1 (5,9)
Terapia sistêmica isolada	22 (12,2)	20 (12,7)	2 (8,7)
Corticosteroides sistêmicos	41 (22,8)	38 (24,2)	3 (13,0)
Metotrexato	39 (21,7)	32 (20,4)	7 (30,4)
Dupilumabe	29 (16,1)	24 (15,3)	5 (21,7)
Ciclosporina	20 (11,1)	19 (12,1)	1 (4,3)
Azatioprina	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (4,3)
Terapia tópica, isoladamente ou em combinação	134 (74,4)	117 (74,5)	17 (73,9)
Terapia tópica, isolada	11 (6,1)	10 (6,4)	1 (4,3)
CT ou ITC isoladamente	6 (3,3)	6 (3,8)	0 (0,0)
Terapia sistêmica anterior, n (%)	166 (92,2)	145 (92,4)	21 (91,3)
Terapia sistêmica, isoladamente ou em combinação	92 (51,1)	85 (54,1)	7 (30,4)
Terapia sistêmica isoladamente	21 (11,7)	19 (12,1)	2 (8,7)
Dupilumabe, isoladamente ou em combinação	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (4,3)
Dupilumabe isolado	0	0	0

DA, dermatite atópica; IMC, índice de massa corporal; IIQ, intervalo interquartil; DP, desvio padrão; ITC, inibidor tópico de calcineurina; CT, corticosteroide tópico.

Resultados

A população latino-americana do MEASURE-AD (Brasil, México e Argentina) consistiu em 180 pacientes (adultos, n = 157; adolescentes, n = 23). A média de idade (DP) foi de 33,8 (17,0) anos, e 52,2% dos pacientes eram masculinos (tabela 1). No momento da visita do estudo, os pacientes tinham histórico de DA com média de 16,5 anos (adultos, 17,2 anos; adolescentes, 11,6 anos).

Todos os pacientes estavam recebendo tratamento para DA, incluindo 74,4% recebendo terapia tópica isoladamente ou combinada (6,1% terapia tópica isoladamente). Embora

todos os pacientes fossem elegíveis para tratamento sistêmico, apenas 65,6% estavam recebendo terapia sistêmica isoladamente ou combinada, e 12,2% estavam recebendo terapia sistêmica isoladamente; 18,9% dos pacientes haviam feito uso de terapia sistêmica contínua nos 12 meses anteriores (tabela 1).

Entre os 118 pacientes que receberam terapias sistêmicas, as mais comuns foram corticosteroides sistêmicos (34,7%), metotrexato (33,1%), dupilumabe (24,6%) e ciclosporina (16,9%). Entre todos os 180 pacientes, 22,8% usavam corticosteroides sistêmicos, 21,7% metotrexato, 16,1% dupilumabe (15,3% entre os adultos) e 11,1% ciclosporina. O

Tabela 2 Impacto clínico da dermatite atópica

	População total (n = 180)	Adultos (n = 157)	Adolescentes (n = 23)
POEM, média (DP)/mediana (IIQ)	15,7 (7,4)	16,3 (7,3)	11,4 (7,0)
	17,0 (10,0–21,0)	17,0 (11,0–22,0)	11,0 (6,0–11,0)
Média de horas de sono por noite na última semana, média (DP)/mediana (IIQ)	6,1 (1,9)	5,9 (1,9)	7,4 (1,4)
	6,0 (5,0–8,0)	6,0 (5,0–7,0)	8,0 (6,0–8,0)
Média de minutos necessários para adormecer por noite na última semana, média (DP)/mediana (IIQ)	43,2 (50,3)	43,5 (49,1)	41,4 (58,8)
	30,0 (17,5–60,0)	30,0 (20,0–60,0)	20,0 (10,0–60,0)
Problemas de sono interferindo na função diária na última semana, n (%)			
Não tenho problemas de sono	14 (7,8)	11 (7,0)	3 (13,0)
De modo algum	48 (26,7)	37 (23,6)	11 (47,8)
Um pouco	31 (17,2)	26 (16,6)	5 (21,7)
Bastante	28 (15,6)	28 (17,8)	0 (0,0)
Muito	31 (17,2)	30 (19,1)	1 (4,3)
Muitíssimo	28 (15,6)	25 (15,9)	3 (13,0)
SCORAD, média (DP)/mediana (IIQ)	52,5 (20,7)	54,3 (19,9)	40,8 (22,5)
	55,3 (40,5–67,1)	55,9 (43,2–68,8)	44,0 (30,8–60,9)
	n = 179	n = 156	
Categorias SORAD, n (%)			
Pequeno (< 25,0)	17 (9,4)	12 (7,6)	5 (21,7)
Moderado (25,0–50,0)	57 (31,7)	49 (31,2)	8 (34,8)
Acentuado (> 50,0)	105 (58,3)	95 (60,5)	10 (43,5)
vIGA-AD, média (DP)/mediana (IIQ)	2,9 (1,0)	3,0 (0,9)	2,5 (1,3)
	3,0 (3,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	3,0 (1,0–3,0)
vIGA-AD categorias, n (%)			
Livre de doença (0)	6 (3,3)	4 (2,5)	2 (8,7)
Quase livre de doença (1)	12 (6,7)	8 (5,1)	4 (17,4)
Pequeno (2)	17 (9,4)	15 (9,6)	2 (8,7)
Moderado (3)	98 (54,4)	88 (56,1)	10 (43,5)
Acentuado (4)	47 (26,1)	42 (26,8)	5 (21,7)
Área de superfície corporal, média (DP)/mediana (IIQ), %	26,5 (21,3)	27,2 (21,5)	21,4 (19,0)
	21,5 (10,0–40,0)	22,0 (10,0–40,0)	20,0 (6,0–35,0)
EASI, média (DP)/mediana (IIQ)	17,0 (11,5)	17,7 (11,4)	12,4 (10,7)
	15,0 (8,9–23,6)	15,9 (9,2–24,6)	9,8 (4,4–18,0)
Categorias EASI, n (%)			
Livre de doença (0)	7 (3,9)	4 (2,5)	3 (13,0)
Pequeno (0,1–5,9)	18 (10,0)	14 (8,9)	4 (17,4)
Moderado (6,0–22,9)	107 (59,4)	95 (60,5)	12 (52,2)
Acentuado (23,0–72,0)	48 (26,7)	44 (28,0)	4 (17,4)
Número de exacerbações nos últimos seis meses, média (intervalo)/mediana (IIQ)	5,0 (0–50)	4,9 (0–50)	5,8 (0–30)
	3,0 (2,0–6,0)	3,0 (2,0–6,0)	3,0 (2,0–4,0)
	n = 169	n = 148	n = 21
Número de exacerbações nos últimos seis meses, n (%)			
0	15 (8,3)	12 (7,6)	3 (13,0)
1–2	49 (27,2)	44 (28,0)	5 (21,7)
3–4	56 (31,1)	48 (30,6)	8 (34,8)
5–6	21 (11,7)	20 (12,7)	1 (4,3)
> 6	28 (15,6)	24 (15,3)	4 (17,4)
Sem informações	11 (6,1)	9 (5,7)	2 (8,7)
Duração média das exacerbações nos últimos seis meses, média (intervalo)/mediana (IIQ), d	15,2 (0–180)	15,9 (0–180)	11,1 (0–90)
	7,0 (4,0–15,0)	10,0 (5,0–15,0)	7,0 (3,0–8,0)
	n = 172	n = 149	
Duração média das exacerbações nos últimos seis meses, n (%), d			
≤ 2	28 (15,6)	23 (14,6)	5 (21,7)
3–7	60 (33,3)	48 (30,6)	12 (52,2)
8–14	26 (14,4)	24 (15,3)	2 (8,7)

Tabela 2 (Continuação)

	População total (n = 180)	Adultos (n = 157)	Adolescentes (n = 23)
≥ 15	58 (32,2)	54 (34,4)	4 (17,4)
Sem informações	8 (4,4)	8 (5,1)	0
5D-Pruritus score, média (DP)/mediana (IIQ)	16,2 (4,5)	16,5 (4,3)	13,9 (4,6)
	17,0 (13,0–20,0)	17,0 (13,0–20,0)	12,5 (11,0–15,0)
	n = 176	n = 154	n = 22
ADerm-IS total, média (DP)/mediana (IIQ)	42,3 (30,7)	45,0 (30,4)	23,5 (26,7)
	40,0 (13,0–69,0)	43,0 (18,0–71,0)	11,0 (6,0–34,0)
	n = 177	n = 155	n = 22
Questões do sono ADerm-IS, média (DP)/mediana (IIQ)	13,5 (10,6)	14,3 (10,6)	8,0 (9,3)
	13,0 (2,0–24,0)	15,0 (4,0–24,0)	3,0 (0,0–15,0)
	n = 179		n = 22
ADerm-SS TSS-7, média (DP)/mediana (IIQ)	34,2 (21,1)	36,2 (20,7)	20,3 (18,9)
	31,0 (17,5–53,0)	35,0 (20,0–54,0)	14,0 (6,0–26,0)
ADerm-SS TSS-11, média (DP)/mediana (IIQ)	49,2 (31,6)	51,8 (31,1)	31,3 (29,3)
	44,0 (24,0–76,0)	49,0 (29,0–77,0)	26,0 (9,0–44,0)
	n = 177	n = 154	
ADerm-SS Dor na pele, média (DP)/mediana (IIQ)	4,4 (3,7)	4,6 (3,8)	2,9 (3,1)
	4,0 (1,0–8,0)	5,0 (1,0–8,0)	2,0 (0,0–5,0)
SF-12 PCS, média (DP)/mediana (IIQ)	ND	48,6 (9,0)	ND
		50,4 (42,9–55,1)	
		n = 154	
SF-10 PHS, média (DP)/mediana (IIQ)	ND	ND	38,0 (14,5)
			42,0 (32,5–48,4)

ADerm-IS, Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS, Atopic Dermatitis Symptom Scale; ADerm-SS TSS-7, Atopic Dermatitis Symptom Scale Total Symptom Score-7; EASI, Eczema Area and Severity Index; IIQ, intervalo interquartil; POEM, Patient Oriented Eczema Measurement; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SF-12 PCS, 12-item Short-Form Health Survey Physical Component Summary (adultos); SF-10 PHS, 10-item Short-Form Health Survey Physical Health Score (adolescentes); vIGA-AD, Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis.

tempo médio (DP) entre o diagnóstico de DA e a primeira administração do tratamento sistêmico foi de 10,3 (10,6) anos (adultos, 10,8^{1,11} anos; adolescentes, 7,3^{1,5} anos). Aproximadamente 25% dos pacientes em geral (26,8% na população adulta e 13,0% na população adolescente) relataram que tinham a doença inadequadamente controlada.

Desfechos primários: Prurido e QV

O escore médio do WP-NRS foi 6,1, e a mediana do escore foi 7 (adultos, 6,3 e 7, respectivamente; adolescentes, 4,7 e 5; fig. 1A). Prurido grave (WP-NRS ≥ 7) foi relatado por 54,4% dos pacientes (adultos, 57,3%; adolescentes, 34,8%; fig. 1B). O DLQI médio foi 11,4, e o CDLQI médio foi 8,1 (fig. 2A). Efeito muito grande ou extremamente grande na QV (DLQI ou CDLQI ≥ 11) foi relatado por 50,0% dos pacientes ≥ 16 anos e 42,9% dos pacientes de 12 a 15 anos (fig. 2B).

Desfechos secundários

Os desfechos secundários mostraram impacto da doença semelhante nas populações adulta e adolescente (tabela 2). O POEM médio foi de 15,7 (adultos, 16,3; adolescentes, 11,4). A população total relatou média de 6,1 horas de sono por noite. No geral, 48,3% dos pacientes relataram problemas de sono que interferiram “um pouco a muito” nas atividades diárias na semana anterior. O escore médio

do SCORAD foi de 52,5 e foi maior entre adultos (54,3) em comparação com adolescentes (40,8). Um total de 9,4% dos pacientes tinham DA discreta (SCORAD < 25), 31,7% DA moderada (SCORAD 25–50) e 58,3% DA acentuada (SCORAD > 50).

A média do vIGA-AD foi de 2,9 (adultos, 3,0; adolescentes, 2,5), e o escore médio do EASI foi de 17,0 (adultos, 17,7; adolescentes, 12,4). Em geral, 3,9% dos pacientes tinham pele livre da doença (EASI = 0) e 26,7% tinham DA grave (EASI 23–72).

A média do ADerm-SS Skin Pain foi de 4,4, indicando doença moderada (tabela 2). Os escores médios do ADerm-SS TSS-7 e TSS-11 (34,2 e 49,2, respectivamente) indicando igualmente a quantidade moderada de sintomas (tabela 2).

Exacerbações recorrentes foi relatada por 169 pacientes. Frequências de 0, 1 a 2, 3 a 4, 5 a 6 e > 6 exacerbações nos seis meses anteriores foram relatadas por 8,3%, 27,2%, 31,1%, 11,7% e 15,6% dos pacientes, respectivamente. Em média, as exacerbações duraram 15,2 dias (adultos, 15,9 dias; adolescentes, 11,1 dias).

Ansiedade anormal limítrofe a anormal (HADS-A ≥ 8) e depressão (HADS-D ≥ 8) foram relatadas por 55,0% e 33,3% dos pacientes na população total; uma taxa ligeiramente maior de ansiedade foi relatada entre adolescentes (65,2%) em comparação com adultos (53,5%; tabela 3). O escore médio do resumo do componente mental do SF-12 foi de 41,8 para adultos, e o escore médio do resumo do compo-

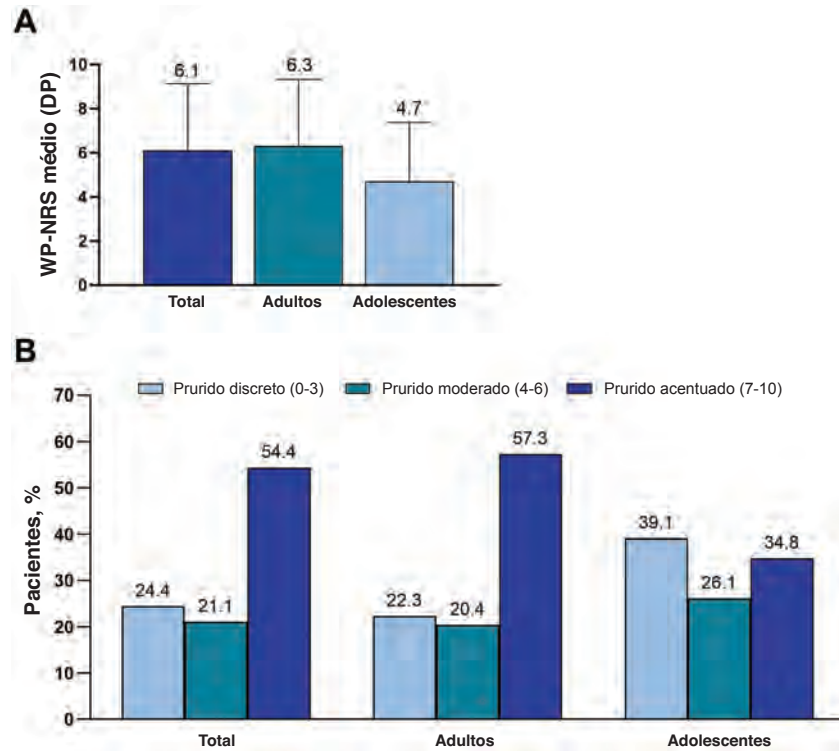


Figura 1 (A) Desfecho primário WP-NRS médio (DP). (B) Proporção de pacientes nas categorias WP-NRS. WP-NRS, Worst Pruritus Numeric Rating Scale.

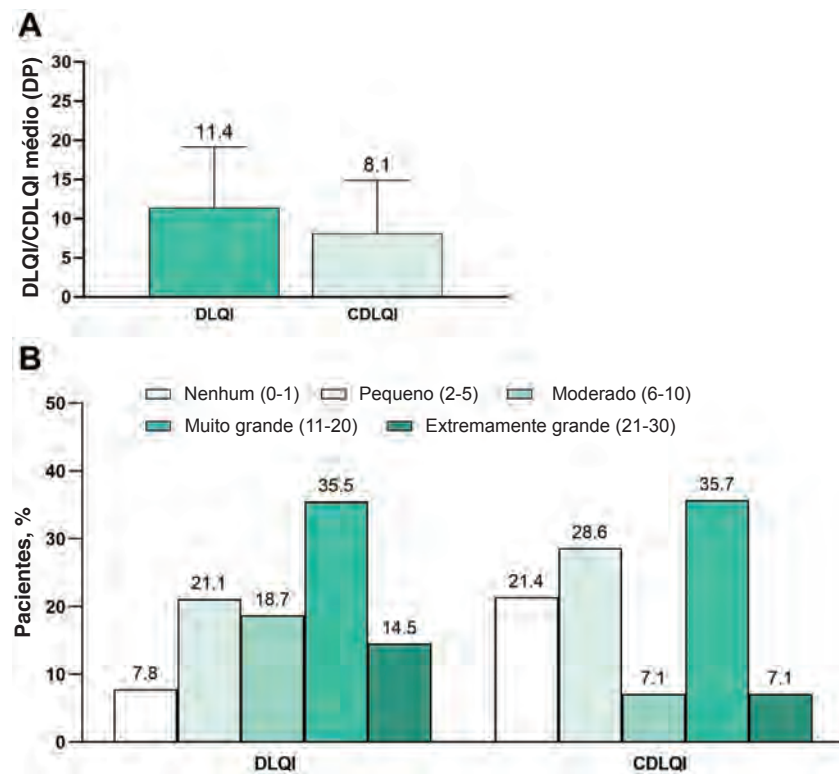


Figura 2 (A) Desfecho primário, média (DP) DLQI/CDLQI. (B) Proporção de pacientes nas categorias DLQI/CDLQI. CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

Tabela 3 Impacto psicossocioeconômico da dermatite atópica

	População total (n = 180)	Adultos (n = 157)	Adolescentes (n = 23)
HADS Anxiety subscale, média (DP)/mediana (IIQ)	8,4 (4,7)	8,3 (4,7)	9,0 (4,4)
	8,0 (5,0–12,0)	8,0 (5,0–12,0)	10,0 (6,0–12,0)
HADS Anxiety subscale ≥ 8 , n (%)	99 (55,0)	84 (53,5)	15 (65,2)
HADS Depression subscale, média (DP)/mediana (IIQ)	6,0 (3,8)	5,9 (3,9)	6,1 (3,5)
	6,0 (3,0–8,0)	6,0 (3,0–8,0)	6,0 (3,0–8,0)
HADS Depression subscale, ≥ 8 , n (%)	60 (33,3)	52 (33,1)	8 (34,8)
SF-12 MCS, média (DP)/mediana (IIQ)	NA	41,8 (11,1)	NA
		40,4 (33,9–51,0)	
		n = 154	
SF-10 PSS, média (DP)/mediana (IIQ)	ND	ND	44,6 (9,2)
			45,3 (36,4–51,6)
ADerm-IS Daily Activities, média (DP)/mediana (IIQ)	14,6 (12,5)	15,6 (12,5)	8,0 (10,5)
	11,0 (3,0–24,0)	14,0 (4,0–25,0)	3,0 (2,0–14,0)
	n = 178	n = 155	
ADerm-IS Emotional State, média (DP)/mediana (IIQ)	14,3 (10,9)	15,3 (10,8)	7,1 (9,3)
	15,0 (3,0–25,0)	18,0 (4,0–25,0)	3,0 (0,0–12,0)
IAP-AD empregado, n (%)	83 (46,1)	79 (50,3)	4 (17,4)
Ausência ao trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	12,1 (21,9)	12,0 (22,2)	14,2 (18,9)
	0,0 (0,0–16,7)	0,0 (0,0–16,7)	8,3 (0,0–28,3)
	n = 75	n = 71	n = 4
Comparecimento ao trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	31,2 (28,0)	32,0 (28,0)	15,0 (23,8)
	25,0 (10,0–50,0)	30,0 (10,0–50,0)	5,0 (0,0–30,0)
	n = 78	n = 74	n = 4
Comprometimento geral da produtividade no trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	35,3 (28,7)	35,9 (28,8)	26,1 (30,5)
	32,3 (10,0–58,3)	32,3 (10,0–58,3)	23,0 (0,0–52,2)
	n = 73	n = 69	n = 4
Horas perdidas no trabalho, média (DP)/mediana (IIQ)	7,0 (22,2)	7,3 (22,8)	1,3 (1,5)
	0,0 (0,0–4,0)	0,0 (0,0–4,0)	1,0 (0,0–2,5)
	n = 78	n = 74	n = 4
Comprometimento da atividade diária, média (DP)/mediana (IIQ), %	39,8 (34,8)	42,2 (35,2)	23,9 (23 (26,9)
	30,0 (10,0–70,0)	30,0 (10,0–70,0)	20,0 (0,0–40,0)
Utilização de recursos de saúde			
Número de consultas médicas ou cuidados intensivos nos últimos seis meses, média (DP)	7,6 (9,4)	7,7 (9,7)	7,1 (7,1)
	n = 123	n = 108	n = 15
Despesas diretas			
Total de despesas mensais relacionadas à saúde e custos das necessidades diárias relacionadas à DA, média (DP), USD	103,3 (132,1)	101,8 (137,8)	113,4 (87,5)
	n = 168	n = 146	n = 22

DA, dermatite atópica; ADerm-IS, Atopic Dermatitis Impact Scale; ADerm-SS, Atopic Dermatitis Symptom Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IIQ, intervalo interquartil; DP, desvio padrão; SF-12 MCS, 12-item Short-Form Health Survey Mental Component Summary (adultos); SF-10 PSS, 10-item Short-Form Health Survey Psychosocial Summary Score (adolescentes); USD, dólares americanos; WPAI-AD, Work Productivity and Activity Impairment-Atopic Dermatitis.

nente psicossocial do SF-10 foi de 44,6 para adolescentes (tabela 3). Média de perda de produtividade no trabalho de 35,9% foi observada entre adultos empregados (tabela 3). Efeitos semelhantes da DA impactaram os escores do *ADerm-IS Emotional State* (média, 14,3) e da *ADerm-IS Daily Activities* (média, 14,6), indicando doença moderada (tabela 3). O número médio de consultas médicas ou de cuidados agudos durante os seis meses anteriores foi de 7,6, dado semelhante para adultos (7,7) e adolescentes (7,1; tabela 3). As despesas médias mensais relacionadas à saúde e os custos das necessidades diárias relacionadas à DA (convertidos para dólares americanos [USD]) de 2021 foram de 103,3 USD na população total (adultos, 101,8 USD; adolescentes 113,4 USD).

Análises de subgrupos

Em uma análise de subgrupos quanto ao uso atual de terapia sistêmica (sim, n = 118; não, n = 62), nenhuma diferença significativa nos desfechos primários ou secundários foi observada entre os grupos (tabela 4). As únicas exceções foram escore médio ligeiramente maior do resumo do componente mental do SF-12 (pior saúde mental) e maior proporção de pacientes com EASI $\geq 16,0$ entre usuários de terapia sistêmica *versus* usuários de terapia não sistêmica (tabela 4). Foi observada impacto substancial da doença entre pacientes que estavam e que não estavam recebendo terapia sistêmica, com base na média do WP-NRS (6,1 e 6,1), média do DLQI (11,8 e 10,7), média do EASI (18,1 e

Tabela 4 Impacto clínico, psicossocial e econômico da dermatite atópica em uso de terapia sistêmica

	Uso atual da terapia sistêmica					Valor de p
	Sim		Não			
	Qualquer sistêmica (n = 118)	Dupilumabe (n = 29)	Sistêmica diferente de dupilumabe (n = 89)	Sem terapia sistêmica (n = 62)	Sistêmica vs. não sistêmica	
Desfechos primários						
WP-NRS, média	6,1 (,1)	4,2 (3,3)	6,7 (2,7)	6,1 (3,0)	0,987	< 0,001
(DP)/mediana (IIQ)	7,0 (4,0–8,0)	4,0 (1,0–7,0)	7,0 (5,0–9,0)	7,0 (3,0–8,0)		
WP-NRS 0–1, n (%)	14 (11,9)	9 (31,0)	5 (5,6)	7 (11,3)	0,909	< 0,001
WP-NRS ≥ 4, n (%)	90 (76,3)	16 (55,2)	74 (83,1)	46 (74,2)	0,758	0,002
DLQI, média	11,8 (8,0)	9,6 (8,6)	12,6 (7,6)	10,7 (7,3)	0,451	0,055
(DP)/mediana (IIQ)	11,0 (5,0–18,0)	8,0 (2,0–15,0)	12,0 (5,0–19,0)	9,0 (4,0–15,0)		
	n = 104	n = 26	n = 78	n = 58		
CDLQI, média	8,3 (7,3)	5,3 (8,4)	9,6 (7,1)	7,8 (6,2)	0,943	0,305
(DP)/mediana (IIQ)	7,0 (2,0–14,0)	1,0 (0,0–15,0)	9,0 (3,0–14,0)	8,0 (3,0–13,0)		
	n = 10	n = 3	n = 7	n = 4		
Desfechos clínicos						
EASI, média (DP)/mediana (IIQ)	18,2 (12,6)	12,2 (10,7)	20,1 (12,7)	14,7 (8,4)	0,131	0,002
	17,0 (8,6–26,4)	10,7 (1,9–17,2)	18,3 (11,0–26,8)	13,2 (9,0–20,4)		
EASI ≥ 7,1, n (%)	94 (79,7)	19 (65,5)	75 (84,3)	55 (88,7)	0,127	0,029
EASI ≥ 16,0, n (%)	62 (52,5)	10 (34,5)	52 (58,4)	23 (37,1)	0,049	0,025
SCORAD, média (DP)/mediana (IIQ)	53,2 (23,1)	–	–	51,3 (15,0)	0,236	–
	57,6 (40,4–70,6)			52,0 (41,0–61,7)		
	n = 117	–	–	n = 62		
ESCORRAD ≥ 25, n (%)	103 (88,0)	–	–	59 (95,2)	0,122	–
vIGA-AD categorias, n (%)					0,055	–
Livre de doença (0)	5 (4,2)	–	–	1 (1,6)		
Quase livre de doença (1)	7 (5,9)	–	–	5 (8,1)		
Pequeno (2)	12 (10,2)	–	–	5 (8,1)		
Moderado (3)	56 (47,5)	–	–	42 (67,7)		
Acentuado (4)	38 (32,2)	–	–	9 (14,5)		
Área de superfície corporal, %, média	28,1 (22,8)	–	–	23,4 (17,8)	0,283	–
(DP)/mediana (IIQ)	25,0 (10,0–40,0)			20,0 (8,0–38,0)		
Número de exacerbações nos últimos	4,8 (6,8)	4,3 (5,8)	5,0 (7,1)	5,3 (7,5)	0,433	0,167
seis meses, média (DP)/mediana (IIQ)	3,0 (2,0–6,0)	3,0 (1,0–4,0)	3,0 (2,0–6,0)	4,0 (2,0–6,0)		
	n = 110	n = 28	n = 82	n = 59		
Número de exacerbações em distintas categorias, n (%)						
0	9 (8,2)	4 (14,3)	5 (6,1)	6 (10,2)		
1–2	35 (31,8)	9 (32,1)	26 (31,7)	14 (23,7)		
3–4	36 (32,7)	9 (32,1)	27 (32,9)	20 (33,9)		
5–6	10 (9,1)	0	10 (12,2)	11 (18,6)		
> 6	20 (18,2)	6 (21,4)	14 (17,1)	8 (13,6)	0,358	0,253

Tabela 4 (Continuação)

	Uso atual da terapia sistêmica				Valor de p
	Qualquer sistêmica (n = 118)	Sim Dupilumabe (n = 29)	Sistêmica diferente de dupilumabe (n = 89)	Não Sem terapia sistêmica (n = 62)	
DA inadequadamente controlada, n (%)	33 (28,0)	-	-	12 (19,4)	-
Média de horas de sono por noite na última semana, média (DP)/mediana (IIQ)	6,1 (1,9)	-	-	6,1 (1,9)	-
	6,0 (5,0-8,0)			6,0 (5,0-7,0)	
Desfechos psicossociais					
HADS Anxiety subscale ≥ 8 , n (%)	66 (55,9)	-	-	33 (53,2)	0,729
HADS Depression subscale ≥ 8 , n (%)	41 (34,7)	-	-	19 (30,6)	0,579
SF-12 MCS, média (DP)/mediana (IIQ)	40,4 (10,9)	-	-	44,2 (11,2)	0,046
	38,7 (33,2-49,4) n = 98			45,2 (35,7-53,4) n = 56	
Produtividade no trabalho e comprometimento da atividade diária					
Ausência ao trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	11,9 (22,4) 0,0 (0,0-16,7) n = 48	14,6 (21,8) 6,2 (0,0-19,1) n = 10	11,2 (22,8) 0,0 (0,0-16,7) n = 38	12,3 (21,4) 4,8 (0,0-16,7) n = 27	0,519
Comparecimento ao trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	30,6 (27,1) 20,0 (10,0-50,0) n = 49	41,0 (32,5) 30,0 (10,0-60,0) n = 10	27,9 (25,4) 20,0 (0,0-50,0) n = 39	32,1 (29,8) 30,0 (0,0-50,0) n = 29	0,963
Comprometimento geral da produtividade no trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	35,8 (28,3) 32,3 (10,0-55,0) n = 47	45,1 (32,3) 42,9 (12,5-67,7) n = 10	33,2 (27,0) 31,2 (10,0-50,0) n = 37	34,5 (30,1) 29,2 (4,8-58,5) n = 26	0,876
Comprometimento da atividade, média (DP)/mediana (IIQ), %	41,2 (36,5) 30,0 (10,0-70,0) 7,4 (25,4) 0,0 (0,0-3,0) n = 50	30,0 (37,8) 10,0 (0,0-60,0) 5,5 (9,2) 2,0 (0,0-7,0) n = 11	44,8 (35,6) 40,0 (10,0-70,0) 7,9 (28,4) 0,0 (0,0-2,0) n = 39	37,3 (31,2) 30,0 (10,0-60,0) 6,2 (15,4) 2,0 (0,0-5,0) n = 28	0,679
					0,032
Utilização de recursos de saúde					
Número de consultas para cuidados agudos nos últimos seis meses, média (DP)/mediana (IIQ)	0,4 (2,8) 0,0 (0,0-0,0) n = 84	-	-	0 0,0 (0,0-0,0) n = 37	-
Número de consultas médicas nos últimos seis meses, média (DP)/mediana (IIQ)	7,1 (7,6) 4,0 (2,0-8,0) n = 87	6,5 (5,7) 6,0 (3,0-8,0) n = 21	7,3 (8,2) 4,0 (2,0-8,0) n = 66	7,8 (12,2) 4,5 (2,0-8,0) n = 36	0,622
Despesas mensais relacionadas à saúde e custos devido à DA, média (DP)/mediana (IIQ), USD	108,4 (146,2) 64,5 (33,4-120,0) n = 110	113,2 (134,9) 74,4 (41,1-109,2) n = 28	106,8 (150,7) 60,0 (33,0-126,0) n = 82	93,6 (100,6) 59,5 (33,6-117,0) n = 58	0,778
					0,471

DA, dermatite atópica; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IIQ, intervalo interquartil; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; SF-12 MCS, 12-item Short-Form Health Survey Mental Component Summary; USD, dólares americanos; vIGA-AD, Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; WP-NRS, Worst Pruritus Numeric Rating Scale.

14,7), média do SCORAD (53,2 e 51,3) e média do número de exacerbações nos últimos seis meses (4,8 e 5,3, respectivamente; tabela 4).

Na comparação de dupilumabe (monoterapia ou em combinação, $n=29$) *versus* outra terapia sistêmica ($n=89$), os pacientes que receberam dupilumabe geralmente apresentaram menor gravidade da doença e comprometimento da atividade, mas as diferenças foram significantes apenas para o escore EASI médio ($p=0,002$), WP-NRS médio ($p<0,001$) e comprometimento da atividade ($p=0,032$) e para proporções de pacientes com $EASI \geq 7,1$ ($p=0,029$), $EASI \geq 16,0$ ($p=0,025$), WP-NRS 0–1 ($p<0,001$) e WP-NRS ≥ 4 ($p=0,002$; tabela 4). Impacto substancial da doença também foi observado entre pacientes recebendo dupilumabe com base na média do WP-NRS (4,2), média do DLQI (9,6), média do EASI (12,2) e número médio de exacerbações nos últimos seis meses (4,3; tabela 4).

Em uma análise de subgrupo quanto à gravidade do EASI, o comprometimento geral da produtividade do trabalho, o comprometimento da atividade e o número geral de consultas para cuidados agudos foram significativamente associados ao aumento da gravidade da doença (tabela 5). Da mesma maneira, maior DLQI (fig. 3), POEM mais grave (fig. 4) e maior escore ADerm-SS TSS-7 (fig. 5) foram associados a gravidade significativamente maior da doença, gravidade do prurido e comprometimentos da produtividade no trabalho e nas atividades diárias.

Discussão

Esta análise de 180 adultos e adolescentes com DA de três países latino-americanos demonstrou considerável impacto clínico, psicossocial e econômico da doença. Mais da metade dos pacientes adultos (57%) e 35% dos pacientes adolescentes relataram prurido acentuado. Efeito muito grande ou extremamente grande na QV foi relatado por 50% dos adultos e 43% dos adolescentes. Além disso, ansiedade, depressão e problemas de sono foram prevalentes, com 54% dos adultos relatando HADS-A ≥ 8 (65% dos adolescentes), 33% relatando HADS-D ≥ 8 (35% dos adolescentes) e 53% relatando distúrbios relacionados ao sono ocorrendo de um pouco a muito (17% dos adolescentes).

Embora todos os pacientes tenham recebido tratamento e 2/3 tenham recebido terapias sistêmicas, doença moderada a grave foi relatada por 90% e 86% dos pacientes com base nos escores SCORAD e EASI, respectivamente, sugerindo doença inadequadamente controlada. Em análise de subgrupo para uso de terapia sistêmica, nenhuma diferença no impacto carga da doença foi observada entre pacientes recebendo terapia sistêmica *versus* pacientes não recebendo terapia sistêmica. O impacto da doença (incluindo número de exacerbações, impacto na QV e carga econômica) permaneceu elevado em ambos os grupos. Entretanto, entre os pacientes recebendo a terapia biológica com dupilumabe, uma tendência para menor gravidade da doença, melhor QV e menor comprometimento da atividade foi observada em comparação com pacientes recebendo outras terapias sistêmicas convencionais ou pacientes não recebendo terapia sistêmica. Entretanto, impacto substancial da doença ainda foi observado entre os pacientes recebendo dupilu-

mabe, indicando necessidade persistente não atendida de terapias eficazes para a DA.

Em geral, os resultados na população latino-americana do MEASURE-AD indicaram que um impacto considerável da doença ainda existe entre os pacientes com DA, independente do tratamento atual, incluindo terapia sistêmica.

Esses resultados também estão alinhados com estudos anteriores da América Latina. Em estudo retrospectivo baseado em registro conduzido no Brasil entre 2016 e 2017, 87% (85/98) dos pacientes apresentaram doença moderada a grave, quando avaliada pelo SCORAD, e 75% (24/32), quando avaliada pelo EASI.¹⁷ O uso de corticosteroides orais (33%; 61/187) foi ligeiramente maior nessa população do que na população da América Latina do MEASURE-AD (23%; 41/180).¹⁷ Em outro estudo observacional na Colômbia que incluiu pacientes atendidos entre 2019 e 2020, 76% (SCORAD) e 61% (EASI) dos pacientes apresentavam doença moderada a grave, com 63% (133/212) usando corticosteroides orais e 7% (14/212) usando dupilumabe (*vs.* 23%; 41/180 e 16% 29/180, respectivamente, no MEASURE-AD América Latina).¹⁶ Resultados semelhantes foram demonstrados em outros estudos na América Latina.^{15,23} Além disso, os efeitos psicológicos, de convívio social e econômicos também são relevantes entre os pacientes na América Latina.^{15,18} Em pesquisa baseada na web envolvendo 1.650 pacientes adultos e pediátricos com DA na Argentina, 86,5% dos pacientes relataram impacto negativo na QV, com frustração, raiva, alterações de humor, estresse, alterações do sono e rotina, dor e impacto econômico estando entre os domínios com classificação mais alta.¹⁸ Os tratamentos tópicos foram usados com frequência, incluindo 60% dos pacientes que receberam corticosteroides tópicos; no entanto, 21,7% dos pacientes relataram satisfação moderada com o tratamento e 40,5% estavam insatisfeitos com seu regime de tratamento. Outro achado importante do estudo foi o retardo no diagnóstico, mais evidente nas províncias distantes de Buenos Aires, e a falta de conhecimento sobre o diagnóstico da doença entre os especialistas.¹⁸

Os resultados de estudos em crianças e adolescentes com DA também mostram alto impacto da doença. No estudo internacional PEDISTAD, com 732 crianças (23% da América Latina), impacto significativo da DA moderada a grave no prurido, sono, QV e família foi demonstrado em crianças e seus cuidadores. Isso pode ser explicado pelo pequeno uso de terapias sistêmicas (23%).²⁴ Do mesmo modo, um estudo com 50 crianças e adolescentes com DA no Brasil demonstrou efeito negativo moderado a alto da DA na QV em 72% dos pacientes e 74% das famílias.²⁵ Esses resultados são consistentes com os achados do estudo MEASURE-AD, que demonstrou considerável impacto da doença (incluindo prurido) e comprometimento do sono e da QV entre adolescentes latino-americanos, dos quais apenas 22% usaram tratamento sistêmico continuamente nos 12 meses anteriores.

Impacto da doença ligeiramente maior foi relatado na população latino-americana em comparação com a população global do MEASURE-AD, na qual prurido intenso foi relatado por 42% dos pacientes, efeito muito grande ou extremamente grande na QV foi relatado por 46% dos adultos e 32% dos adolescentes, e doença moderada a grave foi relatada por 69% ($EASI \geq 6$) e 76% ($SCORAD \geq 25$) dos pacientes.²⁰

Tabela 5 Impacto psicossocial e econômico da dermatite atópica por nível de gravidade da doença do EASI

	Níveis de gravidade do EASI				Valor de p
	Livre de doença (n = 7)	Pequeno (n = 18)	Moderado (n = 107)	Acentuado (n = 48)	
Desfechos psicossociais					
HADS Anxiety subscale ≥ 8, n (%)	4 (57,1)	7 (38,9)	57 (53,3)	31 (64,6)	0,298
HADS Depression subscale ≥ 8, n (%)	2 (28,6)	6 (33,3)	28 (26,2)	24 (50,0)	0,059
SF-12 MCS, média (DP)/mediana (IIQ)	42,3 (15,3)	44,3 (10,0)	43,0 (10,3)	38,1 (12,3)	0,072
	43,4 (29,7–54,9) n = 4	41,6 (37,6–49,5) n = 14	43,4 (34,7–51,4) n = 94	35,7 (29,7–50,1) n = 42	
Produtividade no trabalho e comprometimento da atividade diária					
Ausência ao trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	12,5 (NA)	1,3 (2,3)	11,0 (20,7)	20,9 (28,6)	0,127
	12,5 (12,5–12,5) n = 1	0,0 (0,0–2,4) n = 8	0,0 (0,0–12,7) n = 50	10,8 (0,0–28,8) n = 16	
Comparecimento ao trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	50,0 (NA)	18,9 (19,7)	29,2 (27,9)	43,1 (29,8)	0,121
	50,0 (50,0–50,0) n = 1	20,0 (0,0–20,0) n = 9	20,0 (5,0–45,0) n = 52	45,0 (20,0–60,0) n = 16	
Comprometimento geral da produtividade no trabalho, média (DP)/mediana (IIQ), %	56,3 (NA)	16,0 (17,3)	32,9 (28,8)	52,1 (26,1)	0,029
	56,3 (56,3–56,3) n = 1	15,0 (0,0–24,0) n = 8	30,0 (10,0–55,0) n = 49	50,0 (31,2–70,0) n = 15	
Comprometimento da atividade, média (DP)/mediana (IIQ), %	12,9 (26,3)	16,1 (18,5)	34,1 (31,4)	65,4 (33,2)	< 0,001
	0,0 (0,0–20,0)	10,0 (0,0–30,0)	30,0 (10,0–60,0)	75,0 (35,0–100,0)	
Horas perdidas no trabalho, média (DP)/mediana (IIQ)	6,0 (NA)	0,4 (0,9)0,0 (0,0–0,0)	7,3 (25,6)	9,6 (16,4)	0,119
	6,0 (6,0–6,0) n = 1	n = 9	0,0 (0,0–4,0) n = 52	2,0 (0,0–12,0) n = 16	
Utilização de recursos de saúde					
Número de consultas para cuidados agudos nos últimos seis meses, média (DP)/mediana (IIQ)	0	0	0 (0,17)	1,1 (4,5)	0,037
	0,0 (0,0–0,0) n = 5	0,0 (0,0–0,0) n = 14	0,0 (0,0–0,0) n = 71	0,0 (0,0–0,0) n = 31	
Número de consultas médicas nos últimos seis meses, média (DP)/mediana (IIQ)	6,5 (7,8)	13,6 (12,1)	7,1 (9,9)	6,4 (5,9)	0,574
	6,5 (1,0–12,0) n = 2	9,0 (3,0–27,0) n = 9	4,0 (2,0–7,0) n = 75	4,0 (3,0–8,0) n = 37	
Despesas mensais relacionadas à saúde e custos devido à DA, média (DP)/mediana (IIQ), USD	94,0 (80,1)	99,4 (63,6)	89,7 (106,6)	135,0 (191,3)	0,288
	72,0 (48,0–90,0)	66,0 (49,5–144,0) n = 17	54,5 (31,2–110,4) n = 98	67,5 (30,2–144,0) n = 46	

DA, dermatite atópica; EASI, Eczema Area and Severity Index; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IIQ, intervalo interquartil; DP, desvio padrão; SF-12 MCS, 12-item Short-Form Health Survey Mental Component Summary; USD, dólares americanos.

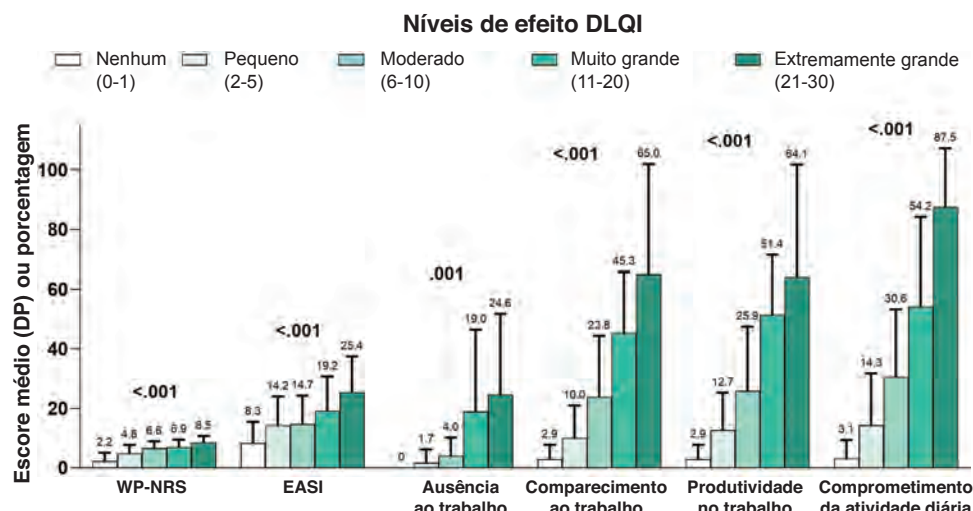


Figura 3 Desfechos clínicos e impacto econômico da dermatite atópica pelo DLQI. DA, dermatite atópica; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; WP-NRS, Worst Pruritus Numeric Rating Scale.

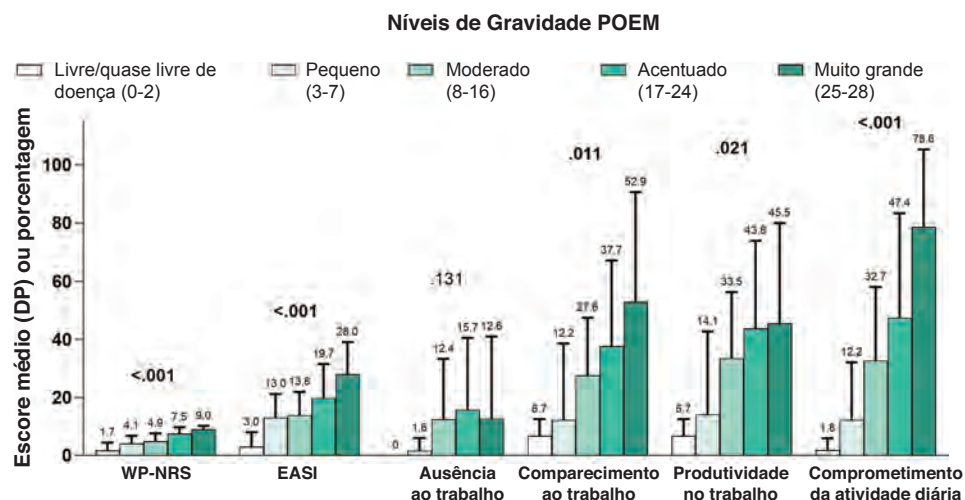


Figura 4 Resultados clínicos e impacto econômico da dermatite atópica pelo POEM. DA, dermatite atópica; EASI, Eczema Area and Severity Index; POEM, Patient Oriented Eczema Measurement; WP-NRS, Worst Pruritus Numeric Rating Scale.

Curiosamente, o tempo para início da primeira terapia sistêmica foi maior na população global do MEASURE-AD (17 anos) em comparação com a população latino-americana (10 anos), o que pode indicar que os pacientes latino-americanos com DA buscaram tratamento mais tarde no curso da doença e passaram para a terapia sistêmica mais rapidamente do que a população global. Embora o uso de terapias sistêmicas tenha sido ligeiramente maior na população latino-americana em comparação à população global (66% vs. 56%), o uso de terapia biológica (dupilumabe) entre usuários de terapia sistêmica foi consideravelmente menor na América Latina (25% vs. 56%, respectivamente), o que poderia explicar o maior impacto da doença. Em contraste, o uso de corticosteroides sistêmicos (35% vs. 18%) e metotrexato (33% vs. 16%) entre usuários de terapia sistêmica foi maior na população latino-americana em comparação à população global. Entre todos os pacientes adultos inscritos no MEASURE-AD (n = 1434), o uso de tera-

pia biológica (dupilumabe) foi muito menor na América Latina (15%; 24/157) em comparação com outras regiões geográficas, como Arábia Saudita, Kuwait e Emirados Árabes Unidos (62%; 26/42), Itália (57%; 67/118), Alemanha (46%; 96/210), Canadá (44%; 88/200), Suíça e Áustria (46%; 43/94) e Espanha (42%; 38/91). Na América Latina, o custo da medicação sistêmica afeta as escolhas de tratamento, além do acesso ao tratamento. Tanto o metotrexato quanto os corticosteroides orais são mais baratos e mais fáceis de administrar, o que pode explicar sua maior utilização em comparação ao dupilumabe. Vale ressaltar que a pandemia de COVID-19 estava em andamento no momento do estudo, o que pode ter afetado o acesso ao dupilumabe e reduzido seu uso. Em geral, esses achados podem ser explicados por diferenças de acesso ao mercado entre os países e indicam que nem todos os pacientes da América Latina têm acesso a medicamentos sistêmicos e permanecem subtratados.²⁶

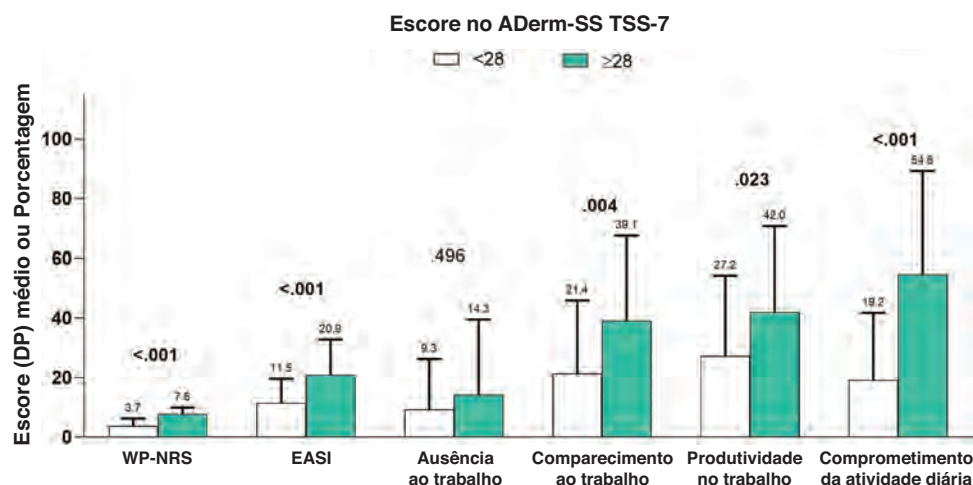


Figura 5 Desfechos clínicos e impacto econômico da dermatite atópica pelo ADerm-SS TSS-7. DA, dermatite atópica; ADerm-SS TSS-7, Atopic Dermatitis Symptom Scale Total Symptom Score-7; EASI, Eczema Area and Severity Index; WP-NRS, Worst Pruritus Numeric Rating Scale.

É importante notar que o dupilumabe era a única terapia biológica aprovada para DA no momento do estudo *MEASURE-AD*. O número de opções de tratamento para DA aumentou desde então com a aprovação de inibidores da Janus quinase (baricitinibe, upadacitinibe e abrocitinibe) e biológicos (como tralokinumabe) em alguns países. Portanto, estudos futuros são necessários para avaliar o efeito da aprovação dessas terapias no impacto da DA.

Os pontos fortes deste estudo incluíram o relato de ampla variedade de resultados por médicos e pacientes, incluindo QV. Além disso, este foi o maior estudo avaliando o impacto multidimensional da DA (clínico, psicológico, socioeconômico) e o impacto dos tratamentos sistêmicos disponíveis para a doença na América Latina. As limitações deste estudo incluíram confiar em informações autorrelatadas pelos pacientes e recordação durante uma única consulta médica e o fato de que apenas pacientes que estavam recebendo ou eram candidatos à terapia sistêmica foram incluídos. Além disso, o dupilumabe era a única terapia biológica aprovada no momento do estudo, que foi conduzido antes da disponibilização dos inibidores da Janus quinase. Ademais, o *status* de aprovação regulatória local e as políticas de acesso ao mercado/reembolso variaram entre os países, e alguns pacientes tiveram acesso limitado a tratamentos inovadores.

Conclusão

Pacientes com DA moderada a grave no Brasil, México e Argentina continuam a experimentar impacto multidimensional substancial da doença e doença não controlada. Embora a maioria dos pacientes tenha usado tratamentos tópicos, 2/3 estavam recebendo tratamentos sistêmicos (principalmente corticosteroides ou metotrexato) isoladamente ou em combinação. Estudos futuros precisam analisar o efeito de terapias mais recentes e eficazes no impacto da doença. Em geral, uma necessidade significativa de tratamentos eficazes permanece não atendida para melhorar os resultados

psicossociais e clínicos dos pacientes e reduzir o impacto econômico da DA.

Suporte financeiro

A AbbVie Inc. financiou os estudos e participou do desenho do estudo, pesquisa, análises, obtenção e interpretação dos dados, revisão e aprovação da publicação. Nenhum honorário ou pagamento foi feito pela autoria. Todos os autores tiveram acesso a dados relevantes e participaram da elaboração, revisão e aprovação desta publicação.

Contribuição dos autores

Catalina Rincón Pérez: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Valeria Aoki: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Roberta F. Criado: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Martti Antila: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados;

participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Maria Valeria Angles: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Tania Ferreira Cestari: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Delfina Guadalupe Villanueva Quintero: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Gabriel Magariños: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em condução propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Carla Castro: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Adriana López Tello-Santillán: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Magda Weber: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Daniel Lorenzini: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Caio Cesar Silva de Castro: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa, análise e interpretação dos dados;

revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Jorge Maspero: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Linda García-Hidalgo: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Limei Zhou: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Shereen Hammad: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Lucila de Campos: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Tatiane Cristina Rodrigues: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Carolina Arzelán: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Paula C. Luna: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; participação efetiva na orientação da pesquisa; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito.

Trabalho realizado em 14 locais na Argentina, Brasil e México

Argentina

Fundación Cidea Allergy and Respiratory Research Unit, Buenos Aires; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Instituto de Neumonología y Dermatología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Psoriahue Medicina Interdisciplinaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Brasil

Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP; Clínica de Alergia, Sorocaba, SP; Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR; Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS; University of Rio Grande do Sul - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS; University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, SP.

México

GA²LEN Atopic Dermatitis Center of Reference and Excellence, Secretaria de la Defensa Nacional, Ciudad de México; Grupo Clínico CATEI (Centro de Atención en Enfermedades Inflamatorias) Sociedad Civil, Guadalajara, Jal; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; NEKI Servicios Médicos, Vicente Guerrero, Toluca, Méx.

Conflito de interesses

Catalina Rincón Pérez foi pesquisadora, palestrante e/ou consultora da AbbVie e palestrante e/ou consultora da Janssen, Leo, Lilly, Novartis, Pfizer e Sanofi Genzyme.

Valéria Aoki recebeu bolsas de pesquisa como pesquisadora da Lilly e Sanofi Laboratories (os fundos foram administrados por sua instituição) e atuou como consultora/palestrante da AbbVie, LEO Pharma e Pfizer.

Roberta F. Criado atuou como consultora e/ou palestrante da AbbVie, Mantecorp, Novartis e Sanofi.

Martti Antila atuou como palestrante/consultor da Abbott, AbbVie, Aché, AstraZeneca, Chiesi, Eurofarma, IPI ASAC e Sanofi e recebeu suporte de pesquisa da AbbVie, AstraZeneca, EMS, Eurofarma, GSK, Humanigen, Janssen, Novartis, Sanofi e Veru.

Maria Valeria Angles recebeu honorários ou pagamentos por atuar em conselhos consultivos, como palestrante e como consultora; bolsas como pesquisadora da AbbVie, L'Oréal, Pfizer, Raffo e Sanofi; e bolsas/suporte de pesquisa (pagos à instituição) ou participação em ensaios clínicos para a AbbVie e a Sanofi.

Tania Ferreira Cestari recebeu bolsas de pesquisa como pesquisadora da AbbVie (incluindo para o estudo MEASURE-AD), Janssen Cilag, Lilly, Pfizer e Vichy Laboratories; os fundos foram administrados por sua instituição (Hospital de Clínicas de Porto Alegre).

Delfina Guadalupe Villanueva Quintero atuou como palestrante, consultora e pesquisadora principal para a AbbVie, Amgen, BI, BMS, Janssen, Lilly, Novartis, Sanofi e Teva.

Gabriel Magariños declara honorários de consultoria da AbbVie, BI, BMS, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer e Sanofi, e bolsas de pesquisa da AbbVie, BI, BMS, Janssen, Lilly, Merck, MSD, Novartis e Pfizer.

Carla Castro recebeu honorários de consultoria e/ou bolsas de pesquisa da AbbVie, Amgen, BI, Biogen, Galderma, Isdin, Janssen, Knight, Lilly, L'Oréal, Merck, Novartis, Pfizer e Sanofi.

Adriana López Tello-Santillán atuou como palestrante, pesquisadora e consultora da AbbVie, Janssen, LEO, Lilly, Novartis, Pfizer e UCB.

Magda Weber foi pesquisadora, palestrante e/ou consultora da AbbVie e recebeu fundos da ISCMPA.

Daniel Lorenzini foi pesquisador, palestrante e/ou consultor da AbbVie, Galderma, LEO, Lilly, Pfizer e Sanofi-Genzyme.

Caio Cesar Silva de Castro atuou como palestrante ou consultor da AbbVie, Aché, Janssen, Knight, LEO, Novartis, Sanofi e Sun Pharma.

Jorge Maspero foi pesquisador, recebeu bolsas ou honorários de palestrante ou foi consultor da AbbVie, AstraZeneca, GSK, Immunotek, Menarini, MSD, Novartis, Sanofi-Genzyme e Uriach.

Linda García-Hidalgo atuou como palestrante e consultora da AbbVie, Eucerin, Janssen, Novartis, Novo Nordisk e Sanofi.

Limei Zhou, Shereen Hammad, Lucila de Campos, Tatiane Cristina Rodrigues e Carolina Arzelán são funcionárias assalariadas em tempo integral da AbbVie e podem ter ações ou opções de ações da AbbVie.

Paula C. Luna recebeu honorários ou pagamentos por atuar em conselhos consultivos, como palestrante ou consultora, e bolsas como pesquisadora da AbbVie, Amgen, BI, Lilly, Janssen, Pfizer, Novartis, Raffo e Sanofi. Atua como médica no Hospital Aleman, que recebe fundos de pesquisa da AbbVie, BI e Pfizer.

Agradecimentos

O suporte para redação médica foi fornecido por Maria Hovenden, PhD, e Janet E. Matsuura, PhD, da ICON (Blue Bell, PA) e foi financiado pela AbbVie.

Referências

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345–60.
2. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121:340–7.
3. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Margolis DJ, Feldman SR, Qureshi A, Hata T, et al. Association of inadequately controlled disease and disease severity with patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154:903–12.
4. Girolomoni G, Busa VM. Flare management in atopic dermatitis: from definition to treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13, 20406223211066728.
5. Johansson EK, Brenneche A, Trangbaek D, Stelmaszuk MN, Freilich J, Anderson CD. Treatment patterns among patients with atopic dermatitis in secondary care: a national, observational, non-interventional, retrospective study in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00774.
6. Eichenfield LF, DiBonaventura M, Xenakis J, Lafeuille MH, Duh MS, Fakih I, et al. Costs and treatment patterns among patients with atopic dermatitis using advanced therapies in the United States: analysis of a retrospective claims database. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:791–806.
7. Geat D, Giovannini M, Barlocco G, Pertile R, Pace M, Mori F, et al. Assessing patients' characteristics and treatment patterns among children with atopic dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2021;47:92.

8. Paller AS, Siegfried EC, Vekeman F, Gadkari A, Kaur M, Mallya UG, et al. Treatment patterns of pediatric patients with atopic dermatitis: a claims data analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:651–60.
9. Kleyn CE, Barbarot S, Reed C, Losi S, von Arx LB, Robert C, et al. Burden of moderate to severe atopic dermatitis in adults from France, Italy, and the UK: patient-reported outcomes and treatment patterns. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:1947–65.
10. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: a cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:417–28.e2.
11. Soares GB, Orfali RL, Averbach BL, Yosipovitch G, Aoki V. Atopic dermatitis in Latin America: considerations on epidemiology, clinical and laboratory features, ethnic/racial variations, and therapeutic management. *J Clin Med*. 2023;12:3419.
12. Angles MV, Antonietti CA, Torre AC, Juskiewicz Franze E, Mazzuocolo LD, Parisi CAS. Prevalence of atopic dermatitis in adults. *An Bras Dermatol*. 2022;97:107–9.
13. Maspero J, De Paula Motta Rubini N, Zhang J, Sanclemente G, Amador JR, El Sayed MH, et al. Epidemiology of adult patients with atopic dermatitis in AWARE 1: a second international survey. *World Allergy Organ J*. 2023;16:100724.
14. Miot HA, Aoki V, Orfali RL, Sole D, Mallozi MC, Rodrigues TC, et al. The (one-year) prevalence of atopic dermatitis in Brazil: a population-based telephone survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023. Online ahead of print.
15. Mesquita K, Colombini M, Duarte G, Ferreira SB, Yang A, Mallozi M, et al. Unveiling atopic dermatitis burden in Brazil: a report from clinical assistance perspective. *J Bras Econ Saúde*. 2019;11:153–60.
16. Sanclemente G, Hernandez N, Chaparro D, Tamayo L, Lopez A, Colombian Atopic Dermatitis Research Group. Epidemiologic features and burden of atopic dermatitis in adolescent and adult patients: a cross-sectional multicenter study. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100611.
17. Arruda LK, Yang AC, Aoki V, Criado RF, Pires MC, Lupi O, et al. Clinical features and disease management in adult patients with atopic dermatitis receiving care at reference hospitals in Brazil: the ADAPT study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31:236–45.
18. Echeverria C, Angles MV, Larralde M, Luna PC, Mazzuocolo LD, Moreno P. Impact of atopic dermatitis on quality of life: a large web-based survey from Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022;79:369–73.
19. Coghi S, Bortoletto MC, Sampaio SA, Andrade Junior HF, Aoki V. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62:235–42.
20. Eyerich K, Gooderham MJ, Silvestre JF, Shumack SP, Mendes-Bastos P, Aoki V, et al. Real-world clinical, psychosocial and economic burden of atopic dermatitis: results from a multicountry study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:340–53.
21. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177:1316–21.
22. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol*. 2013;169:1326–32.
23. Cuervo MM, Sanclemente G, Barrera LM. Clinical and sociodemographic features and quality of life in patients with atopic dermatitis who attended dermatology teaching clinics in Medellin, Antioquia and its metropolitan area. *Biomedica*. 2021;41:676–91.
24. Paller AS, Guttman-Yassky E, Schuttelaar MLA, Irvine AD, Baselga E, Kataoka Y, et al. Disease characteristics, comorbidities, treatment patterns and quality of life impact in children <12 years old with atopic dermatitis: interim results from the PEDISTAD Real-World Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:1104–8.
25. Amaral CS, March Mde F, Sant'Anna CC. Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87:717–23.
26. Sanchez J, Ale IS, Angles MV, Fogelbach GG, Jansen AM, Takaoka R, et al. Healthcare disparities in atopic dermatitis in Latin America: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:399–416.



REVISÃO

Prurido crônico: revisão narrativa^{☆,☆☆}



Paulo Ricardo Criado ^{a,b,*}, Roberta Fachini Jardim Criado ^c, Mayra Ianhez ^d
e Hélio Amante Miot ^e

^a Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas de Santos (Fundação Lusíada), Santos, SP, Brasil

^c Alergoskin Allergy and Dermatology, UCARE Center e ADCARE, Santo André, SP, Brasil

^d Departamento de Dermatologia, Hospital de Doenças Tropicais de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

^e Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 10 de junho de 2024; aceito em 8 de setembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Antagonistas dos
receptores
histamínicos;
Dermatite atópica;
Dupilumabe;
Fototerapia;
Inibidores de Janus
quinases;
Prurido;
Prurigo;
Prurigo nodular

Resumo O prurido crônico abrange a manifestação de várias condições cutâneas, alérgicas, infecciosas, neurológicas, psicológicas e sistêmicas, cuja investigação etiológica e estratégia terapêutica podem ser desafiadoras. Esta revisão abrangente visa melhorar a compreensão do prurido, destacando elementos importantes em sua patogênese, incluindo queratinócitos, células de Merkel e mastócitos, fibras nervosas, vias histaminérgicas e não histaminérgicas e a interação de sinais de prurido com o sistema nervoso central. A avaliação diagnóstica do prurido crônico pode exigir abordagem metódica, guiada pela identificação de lesões cutâneas ou sinais/sintomas de doenças sistêmicas subjacentes. A avaliação abrangente, incluindo histórico médico detalhado, exame físico completo e exames laboratoriais e de imagem apropriados, frequentemente complementados por biópsia de pele com histopatologia e imunofluorescência direta, é essencial. As estratégias de tratamento para prurido crônico devem ser individualizadas com base na etiologia identificada. Medidas gerais, como emolientes, servem como intervenções iniciais, seguidas por abordagens direcionadas. Corticosteroides tópicos, inibidores de calcineurina, fototerapia e imunossuppressores sistêmicos tratam a inflamação cutânea. Anti-histamínicos, antidepressivos e imunossuppressores podem ser empregados com base na etiologia específica. Terapias emergentes, incluindo medicamentos biológicos e inibidores de Janus quinases (JAK), têm potencial em casos refratários.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.008>

☆ Como citar este artigo: Criado PR, Criado RF, Ianhez M, Miot HA. Chronic pruritus: a narrative review. An Bras Dermatol. 2025;100:487–519.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: prcriado@uol.com.br (P.R. Criado).

Introdução

O prurido é o sintoma mais frequentemente relatado entre os pacientes que consultam dermatologistas.¹ Foi definido pelo médico alemão Samuel Hafenreffer há mais de 350 anos como “sensação desagradável que provoca o desejo ou reflexo de coçar”.^{2,3}

O prurido crônico (PC), isto é, prurido que dura mais de seis semanas,¹ tem prevalência estimada variando de 8% a 25% e pode ser localizado ou generalizado.⁴⁻⁶ A prevalência de PC em crianças de 6 a 10 anos é estimada em 15%,⁷ e em idosos (≥ 65 anos) é de 25%.⁸

Pacientes que sofrem de PC geralmente experimentam impacto significativo no bem-estar psicossocial, incluindo distúrbios do sono, vergonha ou mesmo distúrbios dismórficos corporais em virtude de lesões visíveis causadas por escoriações.⁹⁻¹¹ Pacientes com prurido intenso têm qualidade de vida mais baixa e sofrem mais de depressão do humor e ansiedade. Ideações suicidas foram relatadas em 18,5% dos pacientes com PC.¹²

O *International Forum for the Study of Itch* (IFSI) classificou o PC em três categorias: (i) PC na pele primariamente lesada (alterada; PCL), em que uma doença subjacente está presente na pele; (ii) PC na pele primariamente não lesada (inalterada; PCNL), na qual não há lesões cutâneas iniciais (anteriormente conhecido como prurido *sine materia*); e (iii) PC com lesões graves por escoriações (p. ex., prurigo crônico, líquen simples), o que impede a classificação na primeira ou segunda categoria.¹³ Essa classificação é crucial para orientar o diagnóstico e o tratamento, pois os mecanismos subjacentes e as estratégias terapêuticas podem variar significativamente dependendo do tipo de prurido.

O objetivo principal desta revisão é explorar a patogênese do PC, suas origens na pele/mucosa ou no sistema nervoso central (SNC), com atenção especial a essas diferentes distinções de prurido e às causas relacionadas a condições dermatológicas subjacentes, doenças internas ou quando classificado como PC de origem desconhecida (CPUO, do inglês *chronic pruritus of unknown origin*), juntamente com as recomendações atuais para investigação e tratamento.

Patogênese do prurido crônico

A histamina foi o primeiro mediador identificado associado ao prurido. Entretanto, a terapia anti-histamínica provou ser eficaz apenas no tratamento de algumas condições, como urticária, reações alérgicas a medicamentos e reações a picadas de insetos. O prurido é sintoma resultante de interação complexa de mediadores inflamatórios, células imunológicas, células da pele e redes neuronais, envolvendo os sistemas nervosos periférico e central para produzir a resposta característica de coçar. O processo começa na epiderme e na junção dermoepidérmica, onde um pruritógeno – originado de produtos de células imunes, compostos exógenos ou queratinócitos – ativa receptores pruriginosos em fibras nervosas do tipo C não mielinizadas.¹⁴ Essas fibras podem ser classificadas como histaminérgicas ou não histaminérgicas com base na expressão do receptor.¹⁵ As

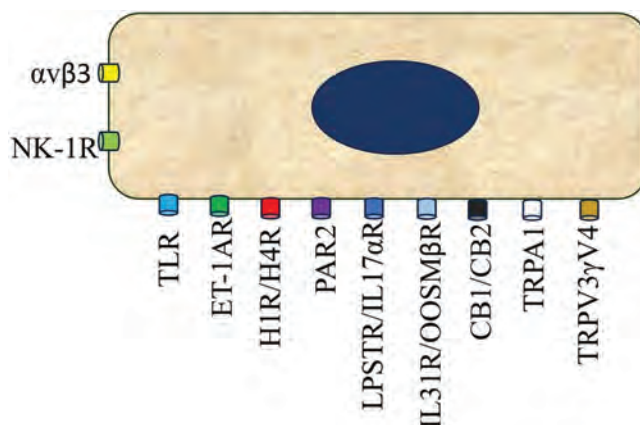


Figura 1 Receptores de queratinócitos envolvidos no prurido.

fibras nervosas histaminérgicas estão tipicamente envolvidas na transição do prurido agudo para o prurido ativado por histamina, enquanto o PC está associado a fibras não histaminérgicas, que são ativadas por pruritógenos diferentes da histamina.¹⁶

As comunicações desreguladas entre as terminações nervosas sensoriais, células imunes, queratinócitos, células residentes na pele, bem como o SNC, desencadeiam a cronificação do PC. Após o desencadeamento de estímulos cutâneos, os sinais de prurido são enviados aos nervos periféricos a partir das terminações nervosas cutâneas, que se originam em gânglios da raiz dorsal (GRD), sobem para o tálamo somatossensorial e são então projetados para o córtex cerebral (figs. 1 e 2).¹⁷

O prurido na pele envolve os seguintes componentes principais: (i) células residentes na pele; (ii) fibras nervosas do prurido (SNP); (iii) receptores de prurido; (iv) vias de prurido histaminérgicas e não histaminérgicas; (v) transmissão de prurido na medula espinal; (vi) prurido no cérebro (SNC).¹⁸

i) Células residentes na pele

Queratinócitos

Queratinócitos são considerados como estando na linha de frente do sistema nervoso, em virtude de sua alta bioatividade e capacidade de secretar pruritógenos.¹⁹ Eles expressam o receptor ativado por protease (PAR2), receptor *Toll* 3 (TRL3), receptores de histamina (HR1-HR4), endotelina A (ETA) e B (ETB), serotonina (5-HT₁), receptor de oncostatina-M β (OSMR β), integrina α v β 3, receptor de linfopoietina estromal tímica (TSLPR), receptores de neuropeptídeo Y (NPY), incluindo TRPV3 e V4 (fig. 2)

A via indireta de indução do prurido envolve a ruptura da barreira epidérmica, levando ao aumento do gradiente inflamatório e à perda de água transepidérmica. Essa ruptura é tipicamente acompanhada pela produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-6) e várias quimiocinas (p. ex., CXCL-8, CCL17/TARC, CCL19/MIP-3 β , CCL22/MDC, CCL23/MIP-3, CCL4/MIP-1 β e CXCL1/GRO1 α), bem como fator de crescimento neural (NGF, do inglês *nerve growth*

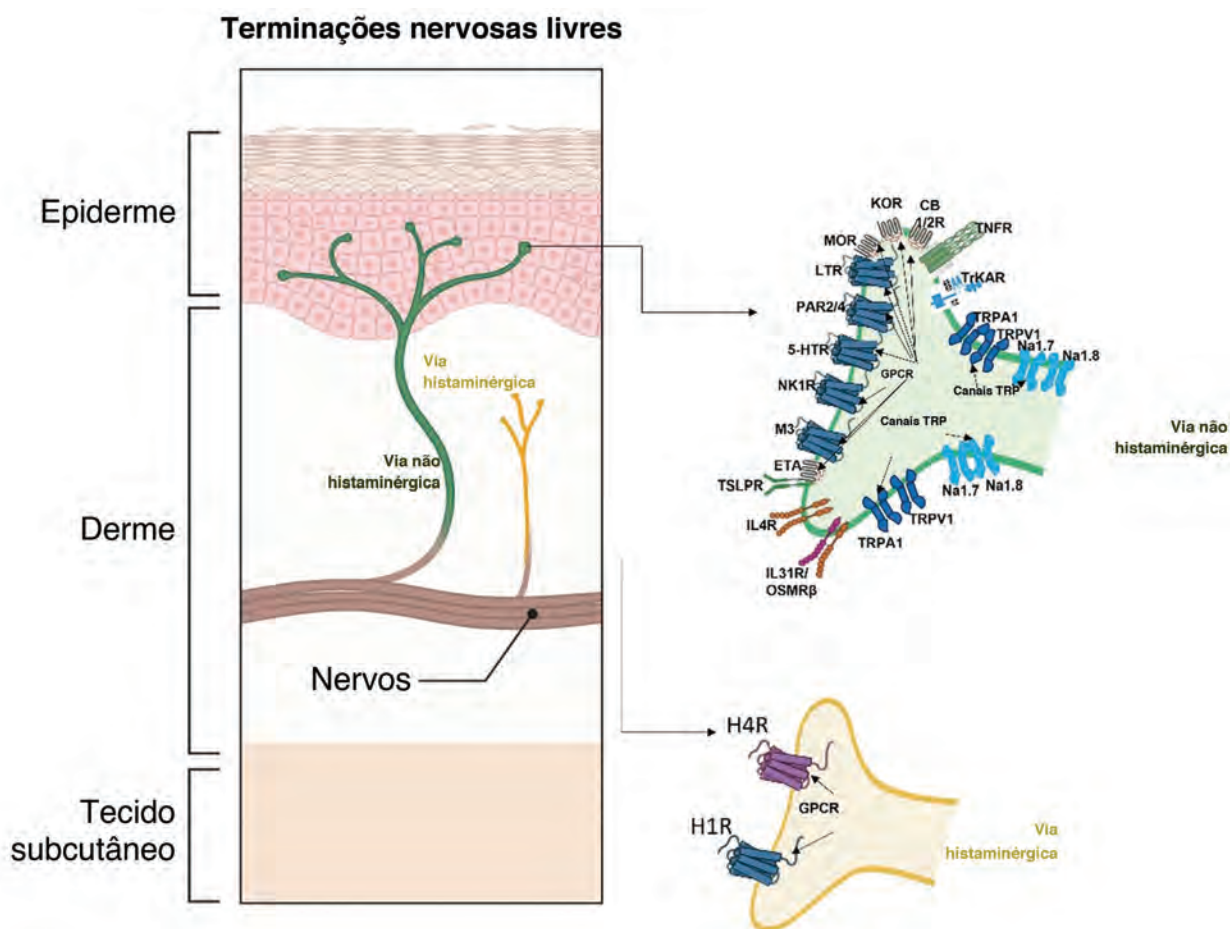


Figura 2 Receptores de prurido (SNP) na epiderme e derme. Existem pelo menos três subconjuntos de pruriceptores que expressam receptores de pruritógenos dedicados. Esses neurônios são geralmente subdivididos em neurônios NP1, NP2 e NP3 com base em seus padrões de expressão. Canais catiônicos de potencial receptor transitório vaniloide subtipo 1 e/ou potencial receptor transitório anquirina-1 e NaV1.7 e NaV1.8, respectivamente, são necessários para a sinalização a jusante dos receptores de prurido e são consistentemente expressos em subconjuntos desses neurônios (via não histamínica). O prurido histamínico resulta da ação direta da histamina pruritígena em seu receptor (H1R) e (H4R) nos nervos sensoriais para transmitir sinais de prurido. Embora o H1R seja coexpresso com outros receptores pruritógenos em pruriceptores, sua utilidade como alvo terapêutico do prurido é limitada a certas doenças inflamatórias de prurido, como a urticária.

5-HTR, receptor de serotonina; CB1/2, receptor canabinoide tipo 1 e 2; ETA, receptor de endotelina A; H1/4R, receptor de histamina tipo 1 e 4; IL31R, receptor de interleucina 31; IL4R, receptor de interleucina 4; KOR, receptor opioide kappa; LTR, receptor de leucotrienos; M3, receptor muscarínico de acetilcolina 3; MOR, receptor opioide mu; Nav1.7/1.8, canal de sódio dependente de voltagem; NK1R, receptor de neurocinina 1; OSMRβ, receptor beta da oncostatina M; P, fosfato; PAR2/4, receptor ativado por protease tipo 2 e 4; TNFR, receptor do fator de necrose tumoral; TrkA, receptor de tropomiosina quinase A; TRPA1, receptor transitório da anquirina 1; TRPV1, receptor transitório do potencial vaniloide 1; TSLPR, receptor de linfopietina estromal tímico. Imagem parcialmente criada usando BioRender®.

factor) pelos queratinócitos. Os principais mediadores pruriginosos liberados pelos queratinócitos que podem ativar diretamente as terminações nervosas pruriginosas incluem TSLP, periostina, ET-1, IL-33 e BNP.^{19,20}

TSLP e outras citocinas Th2 podem induzir a secreção de periostina, que por sua vez pode estimular a liberação adicional de TSLP, potencialmente estabelecendo um ciclo de *feedback* pruriginoso positivo. Um dos mediadores pruriginosos mais potentes derivados dos queratinócitos é o ET-1, cuja produção pode ser desencadeada pela ativação de PAR2, TLR3, TRPV3 e TRPV4. A IL-33, membro da família IL-1 de citocinas inflamatórias, é constitutivamente expressa

no núcleo dos queratinócitos e atua como uma alarmina, liberada em resposta a inflamação ou dano celular.²⁰

Inicialmente, a IL-33 demonstrou atuar nas células do sistema imunológico inato e adaptativo, especificamente mastócitos, células linfoides inatas tipo 2 (ILC2), basófilos e células T auxiliares tipo 2. No entanto, seu receptor, ST2, também é expresso nas terminações nervosas sensoriais da pele, e sua ativação leva à resposta de prurido em camundongos. Além disso, a IL-33 é regulada positivamente em lesões de dermatite atópica (DA), potencialmente contribuindo para o fenótipo pruriginoso associado a essa condição.²⁰

Células de Merkel

As células de Merkel desencadeiam o ciclo prurido-coceira após a estimulação pelo receptor Piezzo-2.¹⁹ O complexo formado por células de Merkel e terminações pruriceptivas MRGPRA3+ (fibras C) em casos de xerose e prurigo nodular (PN) pode estar funcionalmente comprometido. As células de Merkel expressam TRPM8.¹⁹

Mastócitos

Os mastócitos, células imunes inatas, estão localizadas na derme papilar, perto das fibras nervosas, ao redor da unidade pilosebácea, ao redor dos vasos sanguíneos dérmicos e estão repletas de pruritógenos, capazes de ativar as vias histaminérgicas e não histaminérgicas.¹⁹

ii) Fibras nervosas do prurido

Os corpos celulares das fibras alfa-delta (Aδ) mielinizadas (prurido mecânico), fibras C não mielinizadas (CM e CMH), ambas não histaminérgicas, e as fibras C não mielinizadas (CMi/histaminérgicas) residem nos gânglios da raiz dorsal (GRD) com axônios inervando a pele (epiderme e derme) e dendritos fazendo sinapses no corno dorsal da medula espinal.¹⁸ O prurido é iniciado quando pruritógenos endógenos e exógenos se ligam a seus receptores nessas terminações nervosas sensoriais.¹⁸

iii) Receptores e canais de prurido^{18,21}

Existem três classes principais de receptores de prurido: receptores acoplados à proteína G (GRPs), receptores *Toll-like* (TLRs) e receptores de citocinas (como exemplo, interleucina-31, linfopoietina estromal tímica, IL-4, IL-13, IL-33, oncostatina-M [OSM]).^{18,21} Os membros do GPCR relacionado a Mas (MRGPR) envolvidos no prurido são representados por MRGPRX1 e MRGPRX4 em humanos e, como exemplo, a cloroquina provoca prurido por meio da estimulação de MRGPRA3 em roedores e MRGPRX1 em humanos.²¹ Uma classe de canais amplamente associados ao prurido são os canais de receptor de potencial transitório (TRP). Esse grupo inclui TRP vaniloide-1 (TRPV1) e TRP ankyrina-1 (TRPA1), que ativam os canais de sódio Nav1.7 e Nav1.8, propagando assim o potencial de ação do sinal de prurido. As vias histaminérgicas e não histaminérgicas do prurido dependem da sinalização de TRP. A tabela 1²⁰⁻²⁵ fornece um resumo dos diferentes receptores de prurido, seus compostos ativadores e as vias ou doenças associadas.^{22,23}

Existem vários estímulos químicos que desencadeiam o prurido em diferentes estágios, incluindo neuropeptídeos, aminas, citocinas, quimiocinas, proteases, lipídios e opióides e seus respectivos receptores, como demonstrado na tabela 2.^{20,24-27} O prurido relacionado ao mediador implica que o prurido está associado a mediadores, incluindo histamina, 5-hidroxitriptamina, proteases, peptídeo opioide, peptídeos e eicosanóides.²⁴

iv) Vias histaminérgicas e não histaminérgicas

Os nervos sensoriais histaminérgicos e não histaminérgicos constituem as duas principais vias do prurido.¹⁸ A via

histaminérgica transmite prurido agudo e crônico, como nos casos de urticária espontânea aguda ou crônica, e é mediada pela histamina secretada principalmente por mastócitos, basófilos e queratinócitos.¹⁸ Uma vez liberada, a histamina se liga aos receptores H1 e H4 nos nervos histaminérgicos, ativando o TRPV1.¹⁸ O prurido não histaminérgico é provocado por nervos que expressam vários receptores, ativados por pruritógenos diferentes da histamina.¹⁸ Esses pruritógenos são liberados por uma variedade de células efectoras, incluindo mastócitos, granulócitos, macrófagos, linfócitos, células linfoides inatas tipo 2 (ILC2), queratinócitos e neurônios.¹⁸ Evidências recentes também sugerem que os basófilos podem promover prurido mediado pela imunoglobulina E (IgE), independente dos mastócitos.¹⁸

v) Prurido na medula espinal

O sinal de prurido é transmitido através dos corpos celulares dos neurônios no GRD para o corno dorsal da medula espinal (fig. 3).¹⁸ Os neurônios sensoriais ativados liberam peptídeo liberador de gastrina (GRP), que se liga aos neurônios intermediários positivos para o receptor GRP (GRPR; interneurônios) na medula espinal.¹⁸ Anormalidades estruturais da medula espinal também podem modular a via de sinalização do prurido, causando prurido neuropático localizado.¹⁸ Populações específicas de interneurônios inibitórios estão envolvidas no controle do prurido, e sua disfunção poderia levar à percepção aumentada do prurido.²⁵ A radiculopatia dos nervos cervicais contribui para o prurido braquiorradial, enquanto os ramos dorsais dos nervos intercostais estão envolvidos na notalgia parastésica.¹⁸

vi) Prurido no cérebro (SNC)

Após a transmissão pela medula espinal, os sinais de prurido correm ao longo do trato espinotalâmico e atingem o tálamo e o núcleo parabraquial, e em seguida o cérebro.¹⁸

A percepção do prurido envolve o córtex somatossensorial primário e secundário, a ínsula e o córtex cingulado anterior.¹⁸

O prurido histaminérgico e não histaminérgico também ativa áreas distintas do cérebro e pode se assemelhar à percepção da dor. É muito importante lembrar que a ativação cerebral após estimulação pruriginosa é diferente em pacientes com PC em comparação com voluntários saudáveis. Isso foi demonstrado em estudos de ressonância magnética funcional (RMf), por exemplo, com pacientes com DA, onde o circuito frontoestriatal é relevante para o prurido. Existem vias inibitórias de cima para baixo do tronco cerebral modulando o sinal de prurido no nível da coluna vertebral.¹⁸ Essas vias parecem ser afetadas em pacientes com PC.²⁶

vii) Via eferente do prurido: ação motora para escoriar

No SNC (cérebro), os principais neurotransmissores são a noradrenalina (NA) e a serotonina (5-HT).¹⁹

A população de neurônios NA+ está localizada no *locus coeruleus*, enquanto seus receptores adrenérgicos $\alpha 1$ são

Tabela 1 Canais de prurido, receptores, seus compostos ativadores e vias, condições ou doenças associadas²⁰⁻²⁵

Canais/receptores	Tipo	Compostos ativadores	Vias/doenças associadas
<i>Canais de receptor de potencial transitório (TRP)</i>	TRPA1 (TRP anquirina 1)	Alicina (encontrada no alho), isotiocianato de alila (alcaloide encontrado no óleo de mostarda, wasabi e raiz-forte), ácido araquidônico, BAW8-22, ácidos biliares, bradicinina, carvacrol, cloroquina, <i>Mucuna pruriens</i> , cinamaldeído (encontrado no óleo de canela), endotelina-1, peróxido de hidrogênio, IL-33, IL-31, LPA, LTB4, prostaglandinas, t-BHP, TSLP, 5-HT (serotonina), periostina	<i>Prurido não histaminérgico associado a MRGPR e prurido não histaminérgico mediado por PAR</i> ; condições como DA, dermatite de contato alérgica, prurido colestático, psoríase
	TRPV1 (TRP vaniloide 1)	Capsaicina, histamina, ATP, produtos da lipo-oxigenase, prostaglandinas, imiquimode, periostina, IL31, IL-33	<i>Prurido histaminérgico e prurido não histaminérgico mediado por PAR, vias de prurido mediadas por IL-31 e IL-33</i> ; condições: DA, psoríase, prurigo nodular
	TRPV2 (TRP vaniloide 2)	Aumento da temperatura, estímulos físicos	Degranulação de mastócitos, cascata inflamatória mediada por PKA
	TRPV3 (TRP vaniloide 3)	Compostos derivados de plantas, ácido araquidônico, farnesil pirofosfato (FPP)	<i>Prurido não histaminérgico mediado por PAR</i> , síntese de BNP mediada por IL-31; condições: síndrome de Olmsted (mutação <i>missense</i> com ganho de função do gene que codifica TRPV3), DA, psoríase
	TRPV4 (TRP vaniloide 4)	Histamina, endotelina-1, 5-HT, lisofosfatidilcolina (LPC)	<i>Prurido histaminérgico</i> ; prurido da pele seca, dermatite de contato alérgica, psoríase, prurido idiopático crônico
	TRPM8 (TRP melastatina 8)	Mentol, icilina	<i>Prurido histaminérgico e não histaminérgico</i> ; Circuito interneuronal espinal associado a neurônios B5-1; prurido da pele seca, DA, urticária, prurido do couro cabeludo
	TRPC3 (TRP canônico 3)	Cloroquina, beta-alanina	<i>Prurido não histaminérgico</i> ; dermatite de contato
	TRPC4 (TRP canônico 4)	Sertralina	Prurido associado ao receptor de sertralina HT2B

Tabela 1 (Continuação)

Canais/receptores	Tipo	Compostos ativadores	Vias/doenças associadas
Receptores acoplados à proteína G (GRPs)	Receptores (humanos e murinos) MRGPRX2 (ortólogo humano), MrgprB2 (ortólogo murino)		Ligante exógeno Substância P, fator plaquetário-4, AC-30/SC, β-defensina, catelicidina, LL-37, BAW (8\201222; 13-22; 22), catestatina, cortistatina, hemocinina-1
	MRGPRX1 (ortólogo humano), Mrgprc11 (ortólogo murino)		BAMB98-220, β-defensina, SLIGL [Tyr ⁶] γ2-MSH96-12), neuropeptídeo FF
	MRGPRX1 (ortólogo humano), Mrgpra3 (ortólogo murino) MRGPRX1 (ortólogo humano), Mrgpd (ortólogo murino)		β-defensina β-alanina, almandina, 5-oxoETE, angiotensina (1-7), GABA
	MRGPRX4 (ortólogo humano), Mrgpra1 (ortólogo murino)		Bilirrubina, salusina β, neuropeptídeos contendo Arg-Phe-amida (FLRF-amida, FMRF-amida e NPFF)
Receptores do tipo Toll (TLRs) ^{22,23}	Mrgpra4 Os TLRs funcionam como sensores inatos no sistema imunológico. ²² Eles podem ter papel semelhante no sistema nervoso, mas essa possibilidade não foi demonstrada de maneira conclusiva ²² O prurido crônico após lesão na pele também requer TRPA1. Vários tipos de TLRs expressos por nociceptores, como TLR2, TLR3, TLR4 e TLR7, foram implicados na modulação do prurido por meio do acoplamento funcional ao TRPA1 e/ou TRPV1 ²³		ND ND ND A ativação de TLRs neuronais pode iniciar a sensação de prurido acoplando-se aos canais iônicos. ²² Além disso, os TLRs são expressos nas células da pele e nas células gliais da medula espinal para regular a inflamação e a neuroinflamação no prurido crônico ²²

Tabela 1 (Continuação)

Canais/receptores	Tipo	Compostos ativadores	Vias/doenças associadas
Receptores de citocinas ²⁴	TSLP e seu complexo receptor IL7R α / TSLPR ^{24,25} A sinalização intracelular desses receptores de interleucina é mediada pelo TRPA1		Expresso por um pequeno subconjunto de neurônios do GRD sensíveis ao prurido ²⁴ A alta expressão cutânea de TSLP é característica marcante da DA, e o TSLP é liberado por KCs em resposta a uma ampla gama de estímulos, incluindo alergia e ativação proteolítica de PAR ²⁴ Expresso por um subconjunto de neurônios do GRD sensíveis à histamina. ²⁴ Entretanto, o envolvimento exato da IL-33 no prurido é menos claro, ²⁴ embora essa citocina seja importante para o desenvolvimento de condições crônicas de prurido, como ACD e xerose ²⁴ Foi relatado que a IL-33 estimula a produção de encefalina em células linfóides inatas do grupo 2 ²⁴ O derivado da medula adrenal bovina A da proencefalina 8-22 é um potente agonista do MRGPR ²⁴ Essas citocinas do tipo 2 desempenham papel importante no prurido associado à DA ²⁴
	IL-33 e seu complexo receptor ST2 / IL1RAP ^{24,25} A sinalização intracelular desses receptores de interleucina é mediada pelos canais TRPA1/TRPV1		O envolvimento dessas citocinas nas lesões cutâneas da DA já era conhecido, mas essas citocinas recentemente também foram implicadas na modulação direta dos neurônios do prurido. ²⁴ Em camundongos, o complexo receptor IL-4 e IL-13 IL-4R α /IL-13R α 1 é amplamente expresso por neurônios do GRD sensíveis ao prurido, e o complexo receptor IL-31 IL-31R α /OSMR β é ainda expresso por algumas frações sensíveis a 5-HT desses neurônios ²⁴ A expressão desses receptores também foi detectada em GRDs humanos ²⁴ Essas citocinas aumentam amplamente a excitabilidade neuronal do prurido, potencializando assim as vias histaminérgicas e não histaminérgicas da coceira ²⁴
	Interleucinas derivadas de células imunes tipo 2 (ILs) – IL-4, IL-13, IL-31 e seus receptores ^{24,25} A sinalização intracelular de IL-13R α 1 e IL-4R α é mediada pela via JAK1/STAT		

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; DA, dermatite atópica; BAM, medula adrenal bovina; BNP, peptídeo natriurético tipo B; CSP, peptídeo-1 estimulador de competência; GABA, ácido gama aminobutírico, IL, interleucina; IPDef1 (IP defensiva-1) e IRDef2 (IR defensiva-2), ambos são peptídeos salivares de carrapatos; JAK/STAT, Janus quinase/transdutor de sinal e ativador da transcrição; LTB4, leucotrieno B4; LPA, ácido lisofosfatídico; 5-HT, 5-hidroxiptamina (serotonina); oxoETE, ácido 5-oxo-eicosatetraenoico; ND, não determinado; MSH, hormônio estimulante de melanócitos; NPFF, neuropeptídeo FF; PAMAP, peptídeo de pró-adrenomedulina, PACAP, polipeptídeo ativador de adenilato ciclase hipofisário; PAR, receptor ativado por protease; PKA, proteína quinase-A; VIP, peptídeo vasointestinal, TSLP, linfopoietina estromal tímica.

Tabela 2 Mediadores e receptores distintos envolvidos no prurido crônico^{20,25-27}

Classes de mediadores e/ou alvos envolvidos na patogênese do prurido	Mediadores	Células envolvidas, ações e distúrbios associados
Neuropeptídeos (críticos na transmissão da sensação de coceira do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso espinal e para o cérebro)	<i>Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)</i>	<p>Agente vasodilatador expresso nos neurônios sensoriais, neurônios motores, monócitos, macrófagos, células de Langerhans (CLs) e queratinócitos.</p> <p>O CGRPα é expresso no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP), enquanto o CGRPβ é menos encontrado no SNP, mas é a única forma encontrada nos queratinócitos.²⁰</p> <p>O CGRP é liberado após a ativação do <i>canal catiônico do potencial receptor transitório subfamília V membro 1</i> (TRPV1), também conhecido como receptor de capsaicina e receptor vaniloide-1) na membrana dos neurônios sensoriais.²⁰</p> <p>O CGRP atua em várias células imunes, incluindo células T e B, células dendríticas (CD), mastócitos, macrófagos, CLs, causando neuroinflamação, vasodilatação neurogênica e resposta imune.</p> <p>Os interneurônios CGRP + (no GRD) podem mediar a transmissão espinhal do prurido, mas não os sinais de dor.²⁰</p>
	<i>Substância P (SP)</i>	<p>A SP é importante transmissor dos neurônios aferentes no SNP e no SNC.²⁵</p> <p>A SP atua em células imunológicas distintas, como eosinófilos, mastócitos, células T e promove a inflamação da pele.</p> <p>O <i>receptor de neurocinina-1</i> (NK-1R) é tradicionalmente considerado o principal receptor de SP; no entanto, em mastócitos, o <i>membro B2 do receptor acoplado à proteína G relacionado a Mas</i> (MrgprB2/MrgprX2) pode ser o receptor crítico para a ativação de mastócitos mediada pela SP.</p> <p>A SP ativa os mastócitos para liberar histamina, leucotrieno B4 (LTB4), prostaglandina D2 (PGD2) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).²⁵ Esses mediadores atingem as terminações nervosas sensoriais na epiderme e na derme, onde induzem a liberação de SP e exacerbam o prurido, em um ciclo vicioso de <i>feedback</i> positivo para coceira.²⁵</p> <p>SP liberada pelas terminações nervosas sensoriais, especialmente pelas fibras C, pode aumentar a liberação de histamina e TNFα dos mastócitos, a produção de IL-1, IL-6 e IL-8 nos queratinócitos ou a produção de IL-8 nas células endoteliais microvasculares dérmicas, todas contribuindo para a inflamação local.²⁵</p>
	<i>Neuropeptídeo Y (NPY)</i>	Os interneurônios inibitórios espinais expressam receptores para essa molécula que formam sinapses com fibras aferentes estimuladas pela secreção do peptídeo natriurético B. ²⁷
	<i>Neurotrofina</i>	<p>A neurotrofina é uma grande família de ativadores fisiológicos que promovem o crescimento, a diferenciação e a manutenção dos neurônios.²⁶ Ela contém principalmente fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fatores neurotróficos-3 (NT-3) e fatores neurotróficos-4 (NT-4).²⁶</p> <p>Os níveis de NGF nas lesões pruriginosas da DA e da psoríase aumentaram significativamente e correlacionaram-se com a gravidade das doenças.²⁶ O NGF, ao mesmo tempo, regulou positivamente a expressão de neuropeptídeos sensoriais, que podem induzir a liberação de TRPV1, provocar a degranulação dos mastócitos e resultar em prurido.²⁶</p>

Tabela 2 (Continuação)

Classes de mediadores e/ou alvos envolvidos na patogênese do prurido	Mediadores	Células envolvidas, ações e distúrbios associados
	Peptídeo natriurético tipo B (BNP)	O BNP é um mediador central do prurido. ⁵ A liberação e a síntese de BNP são reguladas positivamente pela interleucina-31 (IL-31) em neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal (GRD). ²⁰ Os receptores de IL-31 (IL-31RA e OSMR) são coenriquecidos com o gene BNP (Nppb) no GRD. ²⁰ A expressão do BNP e do receptor é aumentada na pele lesionada de pacientes com DA. ²⁰ Nas células da pele humana, os fenótipos pró-inflamatórios e promotores de prurido são promovidos pelo BNP. ²⁰ Na pele, descobriu-se que o BNP sensibiliza o potencial receptor transitório vaniloide-3 (TRPV3), resultando em maior liberação de Serpina E1, um mediador específico do prurido com níveis de transcrição positivamente correlacionados com a gravidade da DA na pele humana. ²⁰
	Peptídeo liberador de gastrina (GRP)	O GRP é um transmissor seletivo de prurido espinal conhecido por ser altamente expresso em uma população de interneurônios do corno dorsal (CD) da medula espinal e pode servir como “portão com vazamento” para sinais nociceptivos. ²⁰ Os neurônios GRP recebem entrada direta dos pruritoceptores MrgprA3 +. ²⁰ O nível de GRP também está aumentado na pele do paciente com DA e o GRP parece promover a liberação de linfopoietina estromal tímica (TSLP) dos queratinócitos. ²⁰
	Somatostatina (SST)	A SST se origina dos GRDs e dos neurônios do corno dorsal espinal e é um importante hormônio endócrino e um neuropeptídeo no sistema nervoso, incluindo o SNP e o SNC. ²⁰
	Peptídeos opioides	Os peptídeos opioides têm efeitos no prurido periférico e central. Eles funcionam efetivamente pela ativação do receptor μ (MOR) e inibição do receptor κ (KOR) no SNC. O MOR é o principal receptor funcional para a produção de prurido, mas o KOR faz o oposto. Na periferia, por outro lado, a morfina induz a geração de prurido ao provocar a degradação dos mastócitos. ²⁶ Todos esses peptídeos opioides podem causar prurido após administração intratecal. ²⁶ As endorfinas endógenas demonstram afinidade pelo MOR expresso nas fibras C e A. ²⁷ Estes formam sinapses com interneurônios excitatórios GRPR + no corno posterior, onde a sinalização é pruritogênica. ²⁷ O KOR se liga à dinorfina, cuja atividade é anti-pruritogênica. ²⁷
Aminas	Histamina ²⁷	A nível fisiológico existe uma homeostase entre a ativação de MOR e KOR, controlada principalmente pela excreção de dinorfina. ²⁷ Na medula espinal, existe uma subpopulação de interneurônios inibidores da dinorfina +. ²⁷ A perda de função desses interneurônios está implicada na sinalização central de prurido e aloclinese. ²⁷ A histamina é um meio químico armazenado principalmente nos leucócitos basófilos e nos mastócitos. ²⁶ Quando essas células são ativadas por fatores imunológicos e não imunológicos, a histamina é liberada. ²⁶ Seus receptores pertencem aos membros dos receptores acoplados à proteína G (GPCR), nos quais os receptores H1 e H4 (H1R e H4R) desempenham papéis importantes no aparecimento do prurido. ²⁶ Anteriormente, considerava-se que a histamina dominava o desenvolvimento do prurido por meio da ligação ao H1R e ativação da fosfolipase C β 3 (PLC β 3) e da fosfolipase A2 (PLA2). ²⁶ HR-4 está presente em queratinócitos e em fibras C (histaminérgicas). ²⁷ A histamina pode aumentar o influxo de cálcio nos terminais axônicos dos neurônios da medula espinal, ativando o receptor transitório vaniloide-1 (TRPV1) e, em seguida, promovendo ativação de uma série de sinais intracelulares e, finalmente, levando à geração de prurido. ²⁶ Hoje em dia, a histamina é considerada o principal mediador em algumas condições como urticária aguda e crônica, algumas reações adversas a medicamentos e picadas de insetos. O prurido mediado por H4R na medula espinal pode ser persistente, e os antagonistas para H4R atenuaram prurido em pacientes com DA, enquanto os antagonistas de H1R e H2R são amplamente ineficazes na DA e na psoríase. ²⁰

Tabela 2 (Continuação)

Classes de mediadores e/ou alvos envolvidos na patogênese do prurido	Mediadores	Células envolvidas, ações e distúrbios associados
Proteases	As proteases atuam como qualquer enzima na proteólise, estando envolvidas em diversas reações fisiológicas. Acredita-se que as proteases sejam substâncias extremamente importantes no prurido independente da histamina. ²⁷ Estudos recentes demonstraram que as proteases desempenham papel crucial no ataque de prurido, combinando-se com GPCR, denominados receptores ativados por proteases (PARs), especialmente PAR2 e PAR4. ²⁶	
Outros peptídeos	<i>Bradicinina</i>	A bradicinina é um peptídeo ativo do grupo de proteínas cinina. É um potente mediador inflamatório e vasodilatador dependente do endotélio, que contribui para a produção de reação inflamatória e a dilatação dos vasos sanguíneos. ²⁶ Os receptores de bradicinina compreendem o receptor B1 (B1R) e o receptor B2 (B2R) pertencentes à família GPCR. ²⁶ Ao se combinar com seus receptores, a bradicinina inicia e induz uma variedade de reações fisiológicas e patológicas. ²⁶
Metabólitos de fosfolípidios	<i>Canabinoides</i>	Os canabinoides (CB) pertencem aos derivados do ácido araquidônico, cujos receptores contêm o receptor CB1 e o receptor CB2. O receptor CB1 é distribuído no SNC, enquanto o receptor CB2 é distribuído nos tecidos periféricos. ²⁷ Os CBs, ao se ligarem a seus receptores, podem induzir a liberação de 13-endorfinas, e aliviar a dor e aliviar o prurido induzido pela histamina. ²⁷ Esses resultados indicam que os CB pode estar envolvidos na regulação da dor e do prurido. ²⁶
	<i>Eicosanoides</i>	Em camundongos, ambos os receptores foram detectados em neurônios sensoriais, enquanto em humanos, apenas CB2R foi localizado. ¹⁵ A ativação do CBR em neurônios sensoriais pode diminuir a atividade neuronal e modular a resposta de exacerbação do axônio. ¹⁵ O tetra-hidrocanabinol, um componente bioativo da maconha, bloqueou a coçadura provocada pelo composto 48/80. ¹⁵
	<i>Fator de ativação plaquetária (PAF)</i>	Existem várias subfamílias de eicosanoides, consistindo em leucotrienos (LTs), prostaglandinas, resolvinas, lipoxinas, eoxinas e tromboxanos. ²⁶ Os LTs, mais proeminentemente, são reguladores importantes na modulação do prurido, e os níveis de LTB4 são significativamente elevados na DA e lesões psoriáticas, que geralmente são pruriginosas. ²⁶ O PAF tem uma variedade de efeitos fisiológicos e fisiopatológicos, atuando como importante mediador e ativador na anafilaxia, inflamação, agregação e degranulação plaquetária e quimiotaxia leucocitária. ²⁶ Normalmente, o PAF é produzido em pequenas quantidades por várias células (p. ex., plaquetas, neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e monócitos), mas emerge em maiores quantidades de células inflamatórias em resposta a um estimulador específico. ²⁶
<i>Prurido induzido por citocinas e fator quimiotático</i>	As citocinas constroem “uma ponte de comunicação” entre o sistema imunológico e o sistema nervoso. As lesões cutâneas e o prurido relacionados à DA são agravadas sob a interação mútua das vias de sinal imunológico neural-epidérmico. ²⁰ O prurido é causado por uma variedade de citocinas derivadas de prurido, incluindo TSLP, interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-13 (IL-13), IL-31, interleucina-33 (IL-33), etc., e pelo desequilíbrio do circuito neuroimune entre os receptores IL-4R, IL-13R, IL-31RA, OSMR, Mrgprs e peptídeos de prurido (SP, BNP, CGRP, GRP e protease, etc.). ²⁰	
	À medida que a quantidade de células TH2 é aumentada, a inflamação relacionada a citocinas específicas e a geração de eosinofilia e imunoglobulina E (IgE) são promovidas, enquanto a geração de proteínas de barreira epidérmica e peptídeos antibacterianos é inibida. A IL-4 e a IL-13 são citocinas típicas do tipo 2 e comprovadamente estimulam de maneira direta os neurônios sensoriais por meio dos sinais da Janus quinase-1 (JAK1) e promovem a sensação de prurido. ²⁰	

Tabela 2 (Continuação)

Classes de mediadores e/ou alvos envolvidos na patogênese do prurido	Mediadores	Células envolvidas, ações e distúrbios associados
IL-13		Os níveis de IL-13 estão aumentados na pele e no soro de pacientes com DA, e a IL-13 participa do início da DA e do prurido. Juntamente com a IL-4, agrava a disfunção da barreira epidérmica pela regulação negativa da expressão de flagrina (FLG) e involucrina (IVL) nos queratinócitos. ²⁰
		Os neurônios sensoriais e queratinócitos expressam o receptor heterodímero IL-4, o receptor alfa/IL-13, o receptor alfa-1 (IL-4Rα/IL-13Rα1) e o receptor alfa-2 de IL-13 (IL-13Rα2). ²⁰
		A IL-13 liga-se à IL-13Rα1 com baixa afinidade, e quando o receptor heterodímero constituído por IL-13Rα1 e IL-4Rα é formado, com alta eficiência, este último é um receptor do tipo II. ²⁰
IL-31		Os agonistas heterodímeros de IL-13 e TLR2 podem regular positivamente a transcrição de IL-13Rα2 em queratinócitos e neurônios sensoriais, respectivamente, promovendo inflamação neurogênica e exacerbando a DA e o prurido. ²⁰
		A IL-31 desempenha papel importante na indução de prurido e inflamação na DA e dermatite de contato crônica em camundongos e humanos. ²⁰
		A IL-31 estimula o subconjunto neuronal NP3 relacionado ao prurido, uma subpopulação também responsiva a 5-HT liberado por mastócitos, leucotrieno C4 (LTC4) e S1p, e libera BNP e SST. Além disso, a IL-31 se liga a seus receptores em queratinócitos epidérmicos e células imunes (ou seja, eosinófilos) para induzir disfunção da barreira cutânea e inflamação cutânea. ²⁰
IL-33		A IL-33 é um amplificador eficaz da reação imune tipo 2 e é um alvo importante para o prurido cutâneo seco e o prurido crônico de origem desconhecida (CPUO). ²⁰
		O receptor de IL-33 ST2 (também chamado de IL-33R) é expresso em GRDs, queratinócitos, células imunes, fibroblastos e mastócitos. ²⁰
		A ligação da IL-33 aos queratinócitos contribui para a obstrução da expressão das proteínas flagrina e claudina-1 e danos funcionais à barreira cutânea e facilitação da regulação imunológica. ²⁰
TSLP		A IL-33 estimula diversas células, incluindo ILC2 (célula linfóide inata tipo 2) e gera citocinas tipo 2, incluindo IL-5 e IL-13. ²⁰
		O TSLP é citocina pró-alérgica liberada principalmente pelos queratinócitos sendo o principal alvo na DA. O TSLP impulsiona a inflamação mediada por TH2 e aumenta a liberação de periostina dos queratinócitos, promovendo assim a sinalização do prurido, e esse efeito é suscetível ao inibidor de JAK2 SD1008 e ao inibidor de STAT3 niclosamida.
		Após ser liberado dos queratinócitos, o TSLP ativa várias células imunológicas, como células T, células dendríticas, mastócitos e neurônios sensoriais diretamente evocando prurido. ²⁰ As funções biológicas do TSLP requerem a formação de heterodímeros entre o receptor de TSLP (TSLPR) e o receptor alfa de interleucina-7 (IL-7Rα). ²⁰ A ativação de TSLPR de neurônios sensoriais aferentes primários requer TRPA1, mas não TRPV1. ²⁰
Periostina		O TSLP também é importante para promover o crescimento e a regeneração de pelos induzidos por feridas em camundongos, o que pode ser uma questão que deve ser considerada para o uso de antagonistas do TSLP para prurido acompanhado de perda de cabelos. ²⁰
		A periostina desempenha papéis críticos na patogênese da fibrose na pele, lesões de DA, psoríase, inflamação alérgica na pele e prurigo nodular. ²⁰
		A periostina é liberada dos queratinócitos dérmicos e fibroblastos após estimulação pelas citocinas TH2 IL-13 e IL-4 e, em seguida, ativa a integrina αVβ3 em uma fração das fibras sensoriais de prurido SST+/NPPB+. ²⁰ Enquanto isso, a periostina estimula os queratinócitos e as células imunes a liberar várias citocinas, incluindo citocinas TH2, como a IL-31. ²⁰
Lipocalina-2 (LCN2)		MC903 e ácaros da poeira doméstica promovem a liberação de periostina através de mecanismo mediado por JAK / STAT. ²⁰ A periostina também induz a liberação de TSLP em um ciclo de <i>feedback</i> periostina-TSLP- citocina TH2-periostina. ²⁰
		LCN2 é modulador central do prurido crônico por meio de um mecanismo dependente de STAT3 nos astrócitos espinhais. ²⁰ Também é liberado por neutrófilos e queratinócitos. ²⁰ O nível sérico de LCN2 está associado à gravidade do prurido em pacientes com psoríase. ²⁰
		A IL-2 é indutora de prurido, bem como uma citocina autócrina, e uma única injeção intradérmica induz prurido cutâneo local de baixa intensidade com duração de 48 a 72 horas, bem como eritema em pacientes humanos com DA e indivíduos saudáveis. ²⁰
IL-2		A IL-2 é liberada dos queratinócitos e de várias células imunológicas e, em seguida, ativa os neurônios histaminérgicos. Além disso, induz eritema e infiltração de células T dérmicas. ²⁰
		A IL-6 é predominantemente expressa em células dendríticas, queratinócitos, macrófagos e neurônios. ²⁰ O nível de IL-6 derivado de células dendríticas está ligado à DA. A IL-6 facilita a expressão de IL-4 pelas células T CD4+ e sua diferenciação para células TH2. ²⁰
		A OSM é liberada por células T dérmicas, macrófagos, queratinócitos, neutrófilos e monócitos. Seu receptor OSMR reside em neurônios sensoriais que expressam BNP; no entanto, a OSM não ativa a entrada de cálcio neuronal sensorial – portanto, é diferente de outros pruritógenos. ²⁰
Oncostatina M (OSM)		A OSM também potencializa o prurido evocado por histamina e leucotrieno. ²⁰

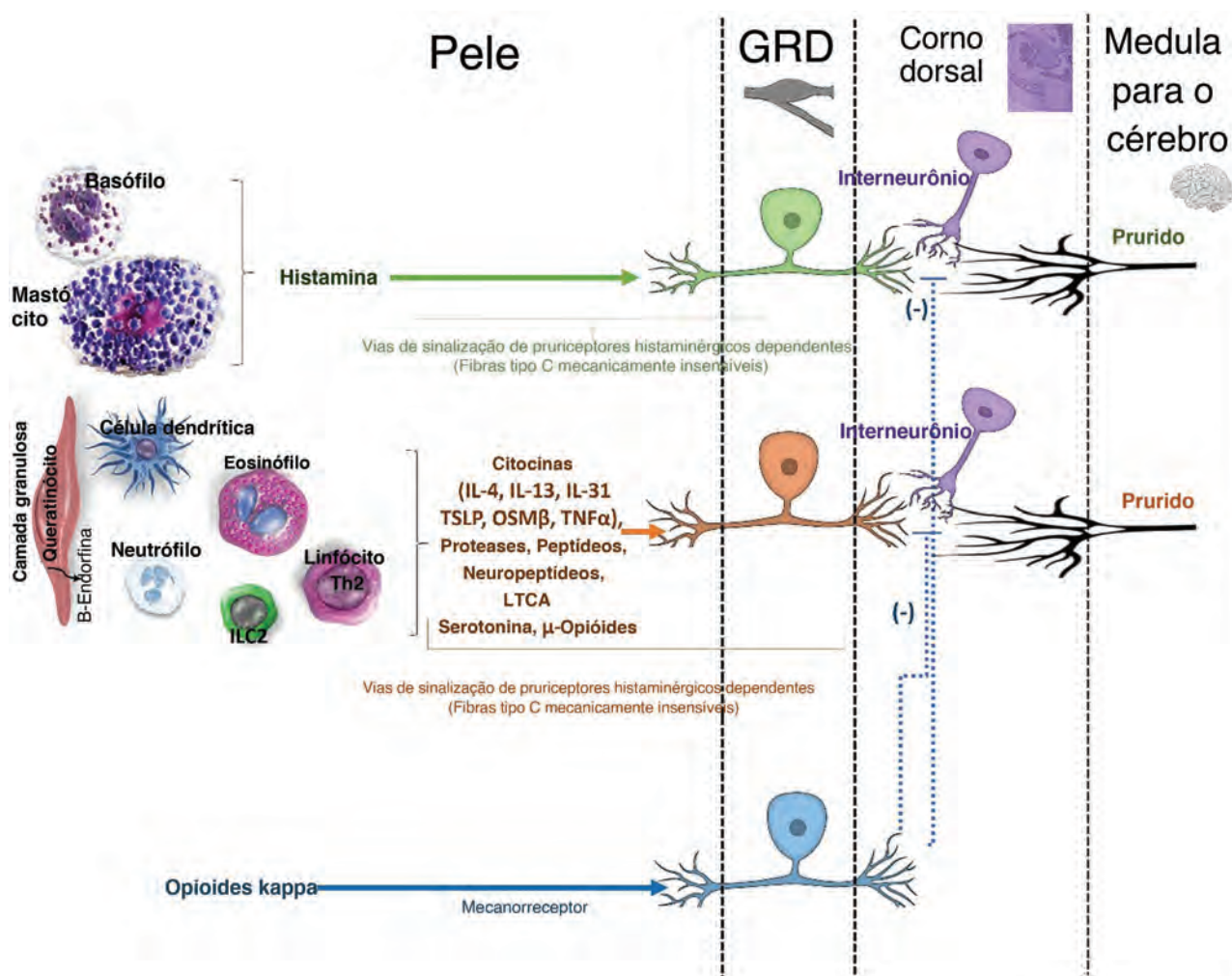


Figura 3 Vias que induzem e inibem o prurido na medula espinal. Além dos mediadores inflamatórios, há muito se reconhece que os opioides mu (por exemplo, morfina) podem desencadear prurido. Embora seja bem conhecido que os opioides mu desencadeiam prurido, em parte, no sistema nervoso central (SNC), o receptor opioide mu (MOR) é abundantemente expresso nas fibras dos pruriceptores na pele. Os opioides Mu atuam como pruritógenos diretos. Os neurocircuitos periféricos do prurido revelaram um amplo arranjo de vias não histaminérgicas na pele (epiderme e derme), que podem desencadear várias formas de prurido. Há vias endógenas dedicadas a suprimir o prurido tanto na periferia quanto no SNC. É bem conhecido o fato de que estímulos mecânicos (p. ex., coceira) e dor podem suprimir o prurido. Isso provavelmente se deve, em parte, às vias inibitórias desencadeadas na medula espinal. Além disso, os opioides kappa endógenos, diferentemente dos opioides mu, demonstraram suprimir o prurido por sua capacidade de atuar nos neurônios sensoriais, na medula espinal (corno dorsal) e no cérebro. A ativação do receptor opioide kappa (KOR) contrabalança o efeito pruritígeno da ativação do MOR. Entretanto, a ativação de KOR na periferia é predominantemente expressa em neurônios mecanossensoriais (mecanorreceptores), ao invés de pruriceptores. GRD, gânglio da raiz dorsal; ILC2, célula linfóide inata tipo 2; IL, interleucina, TSLP, linfopoietina estromal tímica; OSMβ, oncostatina beta, LTC4, leucotrieno C4; μ -opioides, mu-opioides; (-), efeito inibitório.

encontrados em interneurônios inibitórios da medula espinal. O receptor 5-HT1A, expresso em interneurônios GRPR+, também desempenha papel direto na sinalização eferente (descendente) do prurido. A substância cinzenta periaquedutal (PAG) recebe informações da amígdala e do núcleo parabraquial, contribuindo ativamente para o processamento central do componente emocional do prurido.²⁷ Uma subpopulação de neurônios glutamatérgicos que expressam taquicinina-1 (TAC1+) promove estímulos que sustentam o ciclo vicioso do prurido. O córtex cingulado anterior faz parte de um circuito com o núcleo talâmico anterolateral e o estriado dorsomedial, modulando o prurido histaminérgico

por meio de um circuito espinal dependente de interneurônios Bhlhb5+.¹⁹

Classificação e investigação do prurido de acordo com a presença ou ausência de lesões cutâneas primárias

O PC pode continuar independente de sua causa e pode adquirir estado de doença independente, com comportamento inflamatório neuroimune, em várias condições.¹³ Na tabela 3, a classificação atual do PC de acordo com o IFSI

Tabela 3 Classificação do prurido crônico em grupos e categorias^{4,28}

Grupos clínicos no prurido crônico	Categorias etiológicas
<p>IFSI I: <i>prurido crônico principalmente na pele lesionada (alterada) (PCL)</i>: na presença de doença cutânea (anteriormente: prurido <i>cum materia</i>). Esse tipo está relacionado principalmente em condições da categoria I</p> <p>IFSI II: <i>prurido crônico principalmente na pele não lesionada (inalterada) (PCNL)</i>: sem a presença inicialmente de lesões cutâneas (anteriormente: prurido <i>sine materia</i>). Usualmente, o aspecto clínico é de pele normal, e tem etiologia relacionada principalmente as categorias II, III, IV</p> <p>Algumas condições classificadas nesse grupo incluem: doença cutânea pruriginosa antes do surgimento das erupções cutâneas, distúrbios do metabolismo do ferro, uremia, doença hepática (especialmente colestase), neoplasia maligna interna, distúrbios hematológicos, infecções, distúrbios endócrinos, distúrbios neurológicos, insuficiência cardíaca, condições somatoformes, reações adversas a medicamentos, gravidez, prurido da pele do idoso e prurido de origem desconhecida (CPUO)</p> <p>IFSI III: <i>prurido crônico com lesões graves por arranhões</i>: predomínio de lesões crônicas por arranhões (p. ex., prurigo crônico, líquen simples) impedindo a classificação no primeiro ou segundo grupo. O quadro clínico está relacionado a lesões crônicas secundárias ao ato de coçar, como prurigo nodular, e a etiologia pode estar relacionada às categorias I-IV</p>	<p>Categoria I: origem dermatológica do prurido crônico (relacionado a dermatoses inflamatórias, dermatoses infecciosas, dermatoses autoimunes, genodermatoses, dermatoses da gravidez, neoplasias etc.)</p> <p>Categoria II: Origem sistêmica do prurido crônico (relacionado a distúrbios endocrinológicos e metabólicos, doenças infecciosas, doenças hematológicas e linfoproliferativas, neoplasias viscerais, gravidez, prurido induzido por medicamentos etc.)</p> <p>Categoria III: origem neurológica ou doenças neuropáticas</p> <p>a) Origem neurogênica (sem danos neuronais): poucos exemplos clínicos ainda, prurido potencialmente hepático com aumento de μ-opioides (desinibição do prurido)</p> <p>b) Doenças neuropáticas (danos neuronais causam prurido): esclerose múltipla, neoplasias, abscessos, infartos cerebrais ou espinhais, prurido braquiorradial, notalgia parestésica, meralgia parestésica, neuralgia pós-herpética, vulvodinia, neuropatia de fibras pequenas</p> <p>Categoria IV: prurido somatoforme (doenças psiquiátricas/psicossomáticas, depressão, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, alucinações táteis, fadiga)</p> <p>Categoria V: mista (prurido crônico em decorrência de mais de uma condição classificadas em categorias distintas; sobreposição e coexistência de várias doenças)</p> <p>Categoria VI: prurido crônico de origem indeterminada/desconhecida (CPUO)</p>

é adaptada e apresentada em seus respectivos grupos e categorias.^{4,28}

Além disso, para a compreensão do prurido, algumas terminologias importantes são significantes, tais como: alo-dinia, que se refere a dor ou prurido causados por estímulos tipicamente não dolorosos ou não pruriginosos e está associada à sensibilização central; aloclinese, o desencadeamento do prurido a partir de estímulos que geralmente não o provocam; atmocinese, que é o prurido que ocorre quando a pele é exposta ao ar, como quando a roupa é removida; sensibilização central, descrevendo o aumento da capacidade de resposta dos neurônios nociceptivos no SNC a estímulos normais ou subliminares, muitas vezes ligados a lesão periférica ou inflamação, resultando em maior excitabilidade das vias centrais, atividade inibitória reduzida e desenvolvimento de dor ou PC; disestesia, sensação anormal que pode incluir queimação, prurido, dor ou formigamento, geralmente observada no couro cabeludo; e inflamação neurogênica, que está relacionada à liberação de mediadores, como a substância P (SP) ou o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), de neurônios aferentes periféricos, impactando o sistema imunológico.²⁹

Avaliações do desfecho no prurido foram criadas para ajudar os médicos e pesquisadores a mensurar a gravidade do prurido relatada pelos pacientes de maneira padronizada e quantificável. As principais avaliações de desfecho incluem:

- a) Escala Visual Analógica (EVA): os pacientes classificam a intensidade do prurido em uma linha contínua,

variando de 0 (sem prurido) a 10 (pior prurido imaginável);³⁰

- b) Escala de Avaliação Numérica (NRS, do inglês *Numerical Rating Scale*): semelhante à EVA, na NRS os pacientes atribuem valor numérico (p. ex., 0-10) indicando a gravidade do prurido. Ele fornece uma avaliação rápida e direta do prurido;
- c) *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*: representa o impacto do prurido na qualidade de vida do paciente, incluindo questões de diferentes domínios, como sintomas, atividades diárias e bem-estar emocional, fornecendo visão abrangente de como o prurido afeta vários aspectos da vida;³¹
- d) *Itch Numeric Rating Scale (Itch NRS)*: essa é uma escala de classificação numérica específica projetada para avaliar a gravidade do prurido, variando de 0 a 10;³²
- e) *Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)*: originalmente projetado para eczema, esse questionário avalia o impacto do prurido nos sintomas e seu efeito nas atividades diárias.³³

Investigação diagnóstica no prurido crônico

Uma etapa essencial na abordagem do PC envolve registro metódico do histórico médico do paciente e exame clínico completo (tabela 4).²⁸ Além disso, a investigação diagnóstica interdisciplinar, incorporando exames laboratoriais e de imagem, é imprescindível para o diagnóstico.¹³

Tabela 4 Dados médicos relevantes na anamnese de pacientes com prurido crônico²⁸

Características do prurido	<p>Data de início, duração</p> <p>Distribuição anatômica: localização (início, disseminado ou localizado)</p> <p>Qualidade (tipificação: prurido puro, características neuropáticas)</p> <p>Intensidade: (gravidade na escala de classificação numérica)</p> <p>Evolução: flutuações diurnas, evolução contínua/semelhante a um ataque ou paroxística, melhora/agravamento espontâneo, agravamento noturno</p> <p>Fatores de provocação (p. ex., aquagênico, exercício físico), fatores de alívio (p. ex, frio, pele coberta por roupas)</p> <p>Comportamento de coçar</p> <p>Associação temporal com doenças pré-existentes, cirurgias, ingestão de medicamentos, outros eventos</p> <p>Terapias anteriores com/sem sucesso</p> <p>Percepção do paciente sobre a causa do prurido</p> <p>Fatores de sobrecarga psicossocial</p> <p>Comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde, sofrimento mental, distúrbios do sono</p>
Informações gerais	<p>Doenças pré-existentes, incluindo dermatoses</p> <p>Cirurgias anteriores</p> <p>Histórico de viagens</p> <p>Gravidez</p> <p>Condições atópicas associadas</p> <p>Alergias: tipo I e tipo IV</p> <p>Ingestão de medicamentos, infusões, transfusões de sangue</p> <p>Residência em área endêmica de infestações</p>
Perguntas de triagem relacionadas a transtornos de ansiedade e depressão	<p>1. Triagem da depressão:</p> <p>No último mês, você se sentiu frequentemente deprimido, melancólico ou sem esperança?</p> <p>No último mês, você frequentemente teve pouco interesse ou prazer em suas atividades?</p> <p>Se ambas as perguntas forem respondidas negativamente, depressão importante pode ser excluída com alta sensibilidade de 96%</p> <p>2. Triagem de transtornos de ansiedade:</p> <p>Durante as últimas quatro semanas, você se sentiu significativamente prejudicado por: tensão nervosa, ansiedade, sensação de ter perdido o equilíbrio mental? Você se preocupou com todos os tipos de coisas?</p> <p>Durante as últimas quatro semanas, você teve um ataque de ansiedade (sensação repentina de ansiedade ou pânico?)</p>

Tabela 4 (Continuação)

Características particulares da história médica	Vários membros da família são afetados	Sarna ou outras doenças parasitárias
	Prurido após contato com água	Prurido aquagênico associado a doenças linfoproliferativas (p. ex, policitemia vera); Prurido durante o contato com a água (banho de chuveiro, banho de banheira) independentemente da temperatura ou durante o resfriamento da pele após o banho
	Prurido durante/após exercício físico	Prurido colinérgico
	Prurido e icterícia	Câncer de pâncreas
		Hepatite colestática
		Colestase intra-hepática da gravidez
	Prurido no inverno	Xerosis
		Eczema asteatótico
	Prurido com sintomas B (perda ponderal, sudorese noturna encharcada, febre e prurido generalizado)	Neoplasias internas
		Linfomas (como doença de Hodgkin, leucemia linfocítica crônica)

i) Prurido crônico relacionado a condições dermatológicas

Quando uma dermatose primária está presente, o diagnóstico diferencial pode ser definido por meio de consideração cuidadosa da história clínica e do exame dermatológico.³⁴ Infelizmente, o PC tem sido diagnosticado erroneamente em todo o mundo, atribuído principalmente ao diagnóstico e tratamento incorretos de pacientes com sarna crônica, especialmente em apresentações atípicas (fig. 4). Portanto, o exame dermatoscópico e o exame microscópico direto tornam-se críticos para os dermatologistas.^{35,36}

A histopatologia em dermatoses cutâneas, incluindo coloração pela hematoxilina & eosina (H&E), imuno-histoquímica (especialmente nos casos em que linfoma cutâneo é diagnóstico diferencial) e imunofluorescência direta (para descartar dermatoses autoimunes) pode ser extraordinariamente útil nesse cenário se a etiologia não for prontamente evidente apenas na história e no exame físico.³⁴ Alguns exames laboratoriais relevantes (p. ex., níveis séricos de IgE, contagem de eosinófilos no sangue periférico, imunofluorescência indireta) são muito úteis para o diagnóstico etiológico no PC.^{37–39}

ii) Prurido crônico secundário a doenças internas ou sistêmicas

Deficiência de ferro e prurido

Normalmente, apresenta-se como prurido generalizado sem lesão cutânea primária da pele.² A causa mais atribuível de prurido generalizado em pacientes com doença sistêmica subjacente foi a anemia ferropriva, que respondeu à reposição de ferro.² Em todos os casos de prurido generalizado sem erupção cutânea (GPWOR, do inglês *generalized pruritus without rash*), especialmente quando há suspeita de perda de ferro, é importante perguntar sobre dieta (vegetariana ou vegana), fontes potenciais de perda de sangue, cirurgia bariátrica anterior e sintomas gastrointestinais. Em

alguns pacientes, a reposição de ferro leva à interrupção completa do prurido logo após a introdução da terapia com ferro.²

Quando há suspeita de deficiência de ferro, mas os níveis de ferritina parecem estar dentro da faixa “normal”, pode ser necessário verificar também o ferro sérico e a capacidade total de ligação ao ferro. A tentativa de reposição de ferro deve ser considerada se os níveis de ferritina estiverem abaixo do limite inferior do intervalo de referência (15 a 25 µg/L) ou se houver anemia ou microcitose não atribuível a outras causas (p. ex., sangramento gastrointestinal, perda urinária, traço de talassemia ou policitemia). Indivíduos com deficiência de ferro não explicável também devem ser testados para anticorpos de transglutaminase tecidual (TTG), particularmente anticorpos anti-transglutaminase-2, desde que não tenham excluído o glúten de sua dieta por pelo menos seis semanas. Se os resultados do teste de TTG forem anormais, recomenda-se o encaminhamento a um gastroenterologista para consideração de endoscopia e biópsia com histopatologia do intestino delgado. A histopatologia pode ser indicada mesmo com resultado negativo de TTG, pois a deficiência de IgA, que é relativamente comum, pode levar a medida de TTG falsamente negativa.²

Sobrecarga de ferro

Também pode estar associada a prurido generalizado, seja em associação com hemocromatose ou hiperferritinemia na ausência de hemocromatose.²

Neoplasias hematológicas e outras neoplasias malignas relacionadas ao prurido crônico

Estudo de coorte retrospectivo foi realizado em nível populacional incluindo 327.502 pacientes elegíveis diagnosticados com prurido não especificado com controles pareados. Compreenderam 68,1% mulheres, 59,3% de raça branca, 22,2% de raça negra e média de idade de 42,2 ± 22 anos. Os pacientes com prurido apresentaram risco

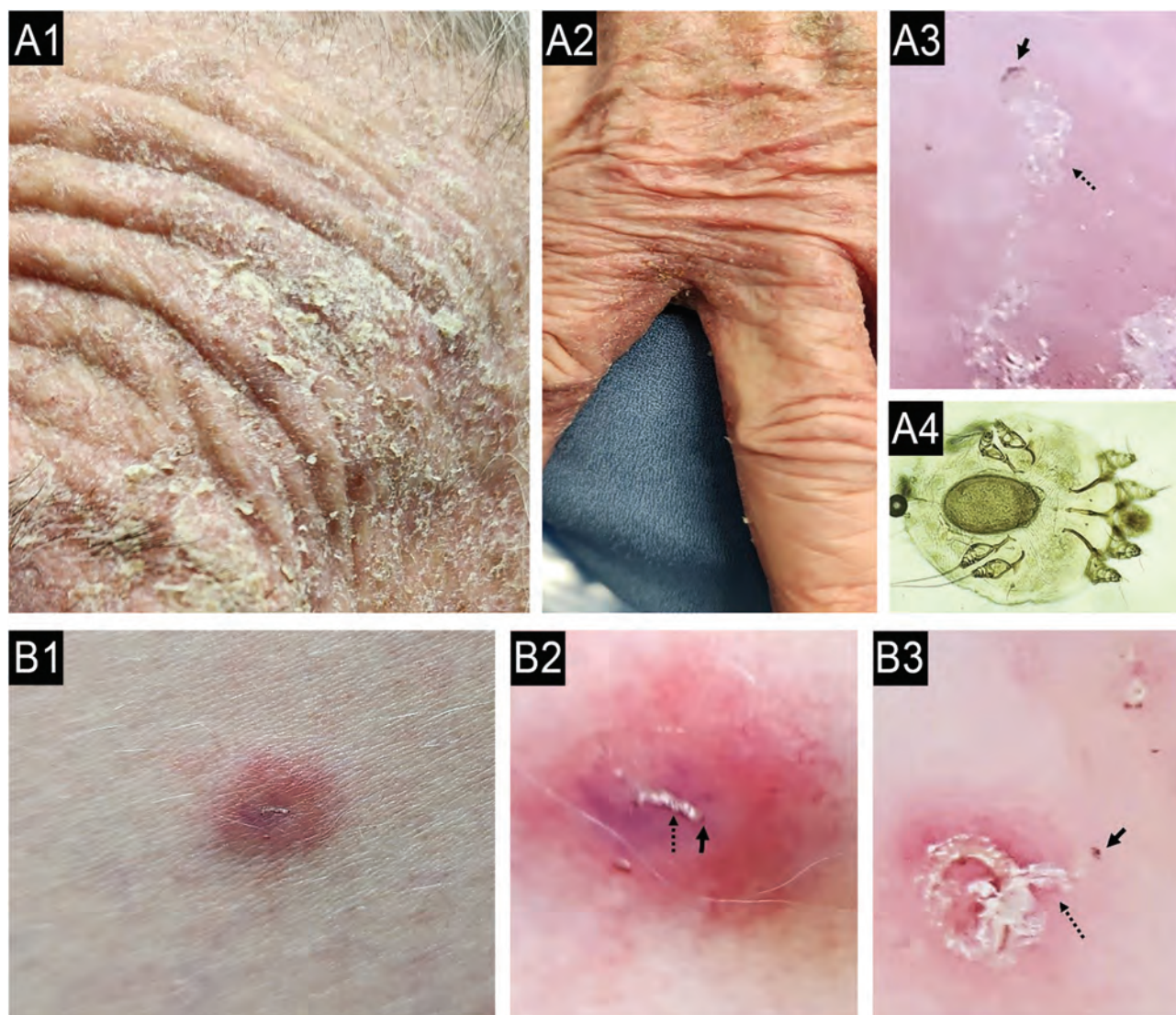


Figura 4 (A) Caso de prurido crônico diagnosticado erroneamente como reação adversa a medicamentos (caso A1-4) e outro (B) como DA (caso B1-3) apresentando-se como escabiose sub-reptícia, diagnosticado por dermatoscopia e raspagem direta da pele guiada por dermatoscopia. A: Paciente do sexo feminino, 87 anos, portadora de prurido crônico havia sete meses, apresentou história de 15 dias de internação com hipótese clínica de reação adversa a medicamentos. A1: Lesões eritematosas-descamativas na face. A2: Lesões interdigitais eritematosas descamativas nas mãos. A3: Dermatoscopia da área interdigital mostrando “jato com sua fumaça” (*burrow’s acari*) (seta preta pontilhada) e o “sinal de asa delta” (seta preta completa; aumento de 30 ×). A4: Microscopia óptica (coloração KOH, aumento de 800x ×) das escamas coletadas da pele orientada por exame de dermatoscopia, uma fêmea adulta de *Sarcoptes scabiei* var. mostrando um ovo em seu corpo. (B) Paciente do sexo feminino que sofria de prurido crônico e pápulas dispersas no tronco durante os últimos seis meses, diagnosticada erroneamente como DA do adulto, tratada nos primeiros três meses com upadacitinibe 30 mg/dia, e depois em virtude de prurido intratável, o médico associou dupilumabe ao tratamento. B1: Pápulas eritematosas na região lateral da coxa. B2: Dermatoscopia mostrando o “jato com sua fumaça” (seta preta pontilhada) e seta preta inteira demonstrando o “sinal da asa delta”, aumento de 10 ×. B3: Dermatoscopia de lesões plantares mostrando “jato com sua fumaça” (*burrow’s acari*; seta preta pontilhada) e o “sinal de asa delta” (seta preta completa; aumento de 400 ×).

aumentado de linfoma de Hodgkin em um ano (RR=4,42; IC95% 2,83-6,88), leucemia mieloide (RR=2,56; IC95% 1,79-3,67), mieloma múltiplo (RR=2,38; IC95% 1,66-3,42), linfoma não Hodgkin (RR=2,35; IC95% 1,96-2,82), gamopatia monoclonal (RR=1,90; IC95% 1,55-2,32), síndrome mielodisplásica (RR=1,74; IC95% 1,14-2,64) e leucemia linfocítica (RR=1,47; IC95% 1,07-2,02).⁴⁰ Os autores concluíram que o prurido não diferenciado é maior nos primeiros 12 meses,

e a LDH (lactato desidrogenase) tem utilidade diagnóstica limitada nesses pacientes. Os profissionais devem rastrear pacientes com prurido não diferenciado para neoplasias malignas hematológicas, como indicado clinicamente.⁴⁰ Em pacientes com PC sem diagnósticos dermatológicos concomitantes, idade avançada, gênero masculino, doença hepática e abuso de tabaco aumentam as chances de neoplasia maligna subjacente.⁴¹

Tabela 5 Características clínicas (sintomas e sinais) de alguns cânceres associados ao prurido crônico

Neoplasias malignas associadas ao prurido crônico	Sintomas (1) e sinais (2)
Todos os tipos de câncer (incluindo neoplasias hematológicas)	(1) Perda de apetite, letargia (2) Perda de peso, linfadenopatia, febre
Câncer de mama	(1) Nódulo na mama ou axilar, alteração na forma da mama, secreção mamilar manchada de sangue (2) Nódulo na mama ou axilar, alteração na forma da mama, secreção mamilar manchada de sangue
Colangiocarcinoma	(1) Desconforto abdominal superior inespecífico (2) Icterícia, fezes claras, urina escura
Câncer colorretal	(1) Mudança persistente no hábito intestinal, diarreia, dor abdominal, desconforto ou inchaço causado pela alimentação (2) Sangue nos movimentos, na ausência de hemorroidas no exame físico
Câncer gástrico	(1) Náuseas persistentes, sintomas de refluxo, disfagia ou vômito (2) Melena, ictéria; muito raramente, estigmas cutâneos de acantose nigricans e/ou paquidermatoglifia
Tumor carcinoide gástrico	(1) Dor abdominal, diarreia, rubor facial e/ou no tronco intermitente (2) Muito raramente, sopros valvares cardíacos, estigmas cutâneos de neurofibromatose tipo 1 ou esclerose tuberosa
Insulinoma	(1) Visão dupla intermitente ou visão turva, confusão, ansiedade e irritabilidade, tontura, alterações do humor, fraqueza, sudorese e fome (2) Os sintomas se correlacionam com hipoglicemia episódica
Câncer do pulmão	(1) Tosse persistente e falta de ar, dor persistente no peito ou no ombro (2) Infecções torácicas persistentes e chiado, inchaço facial, voz rouca, baqueteamento digital. Muito raramente, estigmas cutâneos de acantose nigricans e/ou paquidermatoglifia, ou dermatomiosite
Câncer de testículo	(1) Dor intermitente ou dor aguda no testículo ou bolsa escrotal (2) Diferença clínica entre um testículo e outro em textura ou firmeza.
Timoma	(1) Tosse persistente, falta de ar, dor ou pressão no peito, diplopia, disfagia (2) Anemia, infecções frequentes, fraqueza muscular, ptose, inchaço do braço ou da face. Muito raramente, estigmas cutâneos de pênfigo paraneoplásico ou pênfigo vulgar/foliáceo

O prurido pode ser um pródrômo de neoplasia maligna, muitas vezes aparecendo antes de outros sinais e sintomas. É particularmente comum em neoplasias hematológicas, com estimativas de prevalência de até 30% em pacientes com linfoma de Hodgkin, 15% naqueles com linfoma não Hodgkin e 67% em pacientes com policitemia vera. Os distúrbios linfoproliferativos provavelmente envolvem a expressão de citocinas relacionadas a Th2, incluindo IL-3 e TSLP.³⁹

Pacientes com policitemia vera geralmente apresentam prurido aquagênico, desencadeado pelo contato com água em qualquer temperatura, geralmente minutos após a exposição, e geralmente mais grave com água quente. Outras condições hematológicas também podem se manifestar com prurido generalizado, que pode ser acompanhado por achados cutâneos eczematosos, urticariformes ou liquefificados, como na síndrome hipereosinofílica. Entre os tumores sólidos, há associação notável entre prurido e câncer do sistema hepatobiliar. Embora os tumores malignos sólidos sejam causa relativamente rara de prurido, a tabela 5 destaca as neoplasias malignas associadas ao PC e suas características clínicas.³⁹

O prurido generalizado em neoplasias malignas é geralmente multifatorial.² Pode ser sintoma paraneoplásico verdadeiro, característica das dermatoses paraneoplásicas, secundário à neuropatia paraneoplásica, consequência do

envolvimento secundário da pele por tumores primários cutâneos ou não cutâneos ou efeito colateral do tratamento oncológico.² O prurido paraneoplásico é definido como prurido que surge no início da neoplasia maligna ou mesmo precede seu diagnóstico clínico. Não é causado pela invasão ou compressão da massa neoplásica e geralmente apresenta resolução após a remoção do tumor.⁴² As doenças de pele paraneoplásicas associadas a prurido de intensidade variável podem ser classificadas em dois grupos: (i) síndromes paraneoplásicas, que incluem eritrodermia, síndrome de Bazex, doença de Grover, sinal de Lesser-Trélat, granuloma anular generalizado, dermatomiosite e acantose nigricans maligna, e (ii) neoplasias malignas associadas, que abrangem neoplasias malignas hematológicas e cânceres de cabeça e pescoço, vias aéreas superiores, trato digestivo, cólon, mama, ovários e nasofaringe.⁴³ Embora se acredite que o prurido seja sintoma incomum em outras neoplasias sólidas, houve relatos de casos de prurido ocorrendo em pacientes com carcinoma de pulmão de células não pequenas, insulinoma, tumores carcinoide gástricos e outras neoplasias sólidas.³⁹ Sensação de prurido e queimação é relatada por pacientes com síndrome de glucagonoma. Pacientes com PC não explicado que sugere a possibilidade de neoplasia maligna subjacente incluem idade avançada, gênero masculino, possível doença hepática e uso crônico de tabaco.² Além disso, vários tratamentos contra o câncer, incluindo

radioterapia, podem levar ao prurido por uma variedade de mecanismos.²

Prurido paraneoplásico deve ser suspeitado em especial quando o PC tem duração menor do que 12 meses.² Muitos tratamentos contra o câncer, incluindo a radioterapia, podem levar ao prurido por uma variedade de mecanismos. O tratamento da neoplasia maligna subjacente geralmente pode aliviar o prurido. Quando ocorre o prurido induzido por medicamentos anticancerígenos, pode ser necessário modificar ou interromper a medicação desencadeante. E terapias biológicas agora são comumente usadas em oncologia.² Uma metanálise recente de 33 ECRs concluiu que o prurido foi efeito colateral significativo do tratamento do câncer com essa classe de agente.⁴⁴ O prurido é efeito colateral comum dos inibidores do fator de crescimento epidérmico, que têm mecanismos de ação biológicos ou intracelulares.² Pacientes oncológicos que recebem terapias biológicas ou quimioterapia (que podem causar prurido por mecanismos distintos, por exemplo, induzindo neuropatia de fibras pequenas) devem ser questionados sobre o prurido na revisão.²

Prurido crônico relacionado a distúrbios renais

O prurido é sintoma comum na doença renal crônica avançada, afetando 40% a 90% dos pacientes em hemodiálise. O prurido associado à doença renal crônica está ligado à xerose urêmica e/ou neuropatia, inflamação sistêmica e desequilíbrio no sistema receptor opioide, caracterizado pelo aumento da atividade do receptor μ -opioide e diminuição da atividade do receptor κ -opioide. O hiperparatireoidismo secundário decorrente de doença renal crônica também foi sugerido como causa potencial de prurido generalizado, embora o mecanismo permaneça obscuro. Essa hipótese é apoiada por pequenos estudos de coorte que observaram melhora no prurido após a paratireoidectomia.^{19,39}

Prurido crônico relacionado a distúrbios endócrinos

O prurido é mais prevalente em pacientes diabéticos do que em controles saudáveis, com taxas de 26% em comparação com 15%. O prurido no diabetes *mellitus* (DM) pode resultar dos efeitos deletérios dos níveis elevados de glicose nas fibras nervosas cutâneas, muitas vezes manifestando-se como consequência da polineuropatia diabética, particularmente da neuropatia de fibras pequenas. Outros distúrbios endócrinos que podem desencadear o prurido incluem hipertireoidismo e hipotireoidismo.³⁹

Prurido crônico relacionado a distúrbios hepatobiliares

A colestase de doenças hepatobiliares é causa comum de prurido. Essas condições incluem causas primárias e secundárias de obstrução biliar, como colangite biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune, colestase intra-hepática da gravidez, hepatite viral e cirrose. O prurido colestático surge de interação complexa de fatores,

incluindo ácidos biliares, ácido lisofosfatídico, bilirrubina e aumento da atividade do receptor μ -opioide.³⁹ O prurido colestático é frequentemente caracterizado por coceira que afeta inicialmente as palmas das mãos e as solas dos pés, tornando-se mais generalizada à medida que a doença progride. Acredita-se que os mecanismos por trás do prurido associado ao HCV envolvam colestase induzida pelo HCV e a indução de genes estimulados por interferona em virtude de sobrecarga viral.²⁰

Na população pediátrica existem algumas etiologias distintas associadas ao PC: colangite esclerosante primária (prurido em 30% desses pacientes), atresia biliar, síndrome de Alagille (45% dos pacientes têm prurido), colestase intra-hepática familiar progressiva (prurido em 76% a 100%) e colestase intra-hepática recorrente benigna.³⁹

Outras etiologias sistêmicas para prurido crônico, incluindo infestações e infecções

Embora sua fisiopatologia exata ainda não tenha sido totalmente elucidada, outras etiologias potenciais de prurido podem incluir exposição a metais pesados, deficiências vitamínicas, HIV e outras infecções virais. Níveis sanguíneos elevados de metais pesados, como cádmio e chumbo, têm sido associados à PC. Além disso, baixos níveis de vitamina D foram observados em pacientes com doenças crônicas pruriginosas da pele, incluindo DA, psoríase e urticária crônica. Baixos níveis de vitamina B₁₂ foram observados em pacientes com prurido generalizado por várias causas sistêmicas.³⁹

O prurido é comumente relatado em pacientes com infecções virais, particularmente aqueles que vivem com HIV, onde se correlaciona diretamente com a carga viral e pode estar associado à eosinofilia e foliculite eosinofílica. PC é comorbidade significativa em pacientes HIV-positivos, afetando 13% a 45% dessa população.³⁹ Muitos pacientes HIV-positivos também apresentam distúrbios pruriginosos concomitantes, incluindo líquen simples crônico, PN, sarna, dermatite seborreica, micose fungoide e psoríase. Além disso, o prurido nesses pacientes pode ser causado por xerose, terapias medicamentosas e fotossensibilidade.²

Eosinofilia e prurido generalizado são características de infecções parasitárias, notadamente helmintos como *Strongyloides stercoralis*, mas também oncocercose, dermatite por cercárias (decorrente de penetração na pele por cercárias de esquistossomos ou *Trichobilharzia* spp. na Europa Ocidental).² Em áreas tropicais, o prurido pode ser característica de arbovírus como dengue, Zika e, menos frequentemente, infecção por Chikungunya.^{2,45}

Um estudo prospectivo francês acompanhou 95 pacientes com prurido *sine materia* durante período de cinco anos (1996 a 2001). Em 40% dos casos (38 pacientes), foi identificada causa sistêmica. As principais condições incluíram toxocaríase (oito casos), doenças hematológicas (sete casos), insuficiência renal crônica (seis casos), hipotireoidismo (cinco casos) e deficiência de ferro (cinco casos). Neoplasias foram encontradas em oito casos (8,42%): sete envolviam neoplasias hematológicas (três mieloma, dois doença de Hodgkin, dois síndromes mieloproliferativas) e um envolvia tumor sólido (adenocarcinoma pulmonar). A toxocaríase, doença frequentemente subestimada, foi a condição mais frequentemente identificada.⁴⁶

A toxocaríase humana é doença parasitária caracterizada pela presença de larvas do gênero *Toxocara* em tecidos humanos.⁴⁷ *Toxocara canis* e *T. cati*, encontrados nos intestinos de cães e gatos, respectivamente, são os agentes causadores mais comuns da doença.⁴⁷ As larvas de *Toxocara* geralmente causam duas síndromes graves: larva migrans visceral e larva migrans ocular, dependendo da localização das larvas.⁴⁷

- iii) Prurido crônico relacionado a condições neurogênicas, neuropáticas ou do sistema nervoso central

Prurido neuropático

As condições pruriginosas neuropáticas podem ser originadas do sistema nervoso periférico ou do SNC.²¹

As condições originadas do sistema nervoso periférico são:²¹

- Neuropatia de fibras pequenas: metabólica, induzida por medicamentos, infecciosa ou de origem genética (o prurido começa geralmente distalmente e pode se generalizar);
- Cicatrizes e queimaduras: iatrogênicas ou traumáticas (prurido na pele lesionada);
- Radiculopatias: compressão de um nervo periférico por alterações degenerativas ou lesões que ocupam espaço (prurido e disestesias no dermatomo afetado);
- Neuralgia pós-herpética: lesão do nervo periférico pelo vírus varicela-zóster (prurido e disestesias no dermatomo afetado);
- Síndrome trófica do trigêmeo: lesão das fibras sensoriais do nervo trigêmeo (disestesia unilateral e hipoestesia da face central. Ulceração autoinduzida da asa nasal, região bucinadora e lábio superior).

As condições originadas do sistema nervoso central são:²¹

- Lesões que ocupam espaço: tumores, abscessos, lesões vasculares, siringomielia (características clínicas de acordo com as estruturas neurais afetadas);
- Acidente vascular encefálico: isquêmico ou hemorrágico (prurido generalizado ou unilateral);
- Esclerose múltipla: doença desmielinizante (prurido generalizado ou localizado na cabeça e parte superior das costas);
- Neuromielite óptica: doença desmielinizante (dependendo do nível da coluna vertebral lesada);
- Doenças infecciosas: meningite, encefalite, doença priônica;
- Lesões traumáticas do cérebro ou da medula espinhal: acidentes ou lesões iatrogênicas.

Em geral, inclui prurido braquiorradial, notalgia parestésica, meralgia parestésica, prurido do couro cabeludo (excluindo doenças dermatológicas), gonalgia parestésica (lesão do nervo safeno), prurido anogenital e outras condições.⁴⁸ Este último é causado por danos diretos ao próprio nervo.⁴⁸ Embora condições específicas de prurido tenham contribuintes predominantes para sua patogênese, é mais provável que haja várias etiologias.⁴⁸

O prurido neuropático refere-se a um grupo de distúrbios caracterizados por PC causado por disfunção ou danos aos pruriceptores.⁴⁸ Nessas condições, o prurido não é desencadeado por estímulos externos, como irritantes ou alérgenos, mas surge espontaneamente.²⁰ O prurido neuropático pode ocorrer por danos nos nervos que podem ser causados por lesões mecânicas, metabólicas, inflamatórias ou citopáticas.⁴⁸

A hipersensibilidade neural do prurido é exibida condições comuns de prurido neuropático como as mencionadas a seguir.²⁰ Prurido braquiorradial é caracterizado por prurido nos braços bilateralmente. É frequentemente associado à compressão ou irritação dos nervos da coluna cervical.²⁰ Notalgia parestésica é condição comum de PC caracterizada por coceira localizada ou sensação de queimação na região subescapular e pode ser causada por danos no nervo torácico ou irritação na área afetada.²⁰ O prurido pós-herpético é complicação do herpes-zóster em virtude de danos aos nervos causados por alterações citopáticas virais.²⁰ Por fim, o prurido do couro cabeludo é neuropático quando ocorre independentemente de qualquer erupção cutânea observável (p. ex., dermatite seborreica).²⁰ O dano aos nervos occipitais da coluna cervical causa prurido no couro cabeludo.²⁰

A automutilação indolor causada pelo prurido neuropático é muito mais comum na face do que em qualquer outra parte do corpo.⁴⁹ O prurido é muito mais comum após o zóster afetar a face do que o tronco, por exemplo.⁴⁹ A face também está despida e facilmente acessível aos dedos.⁴⁹

A compressão das fibras nervosas pode causar prurido no dermatomo correspondente, e degeneração das fibras nervosas (como neuropatia de fibras pequenas) pode causar prurido localizado ou generalizado.⁴ A neuropatia de fibras pequenas pode ocorrer em doenças sistêmicas, como DM, síndrome de Guillain-Barré, sarcoidose, neurofibromatose tipo 1 e HIV.² A neuropatia diabética pode causar prurido regional que afeta o tronco.² A neuropatia de fibras pequenas pode ser muito pequena para produzir alterações clínicas ou eletrofisiológicas, e a única investigação que pode revelar algo é a histopatologia da pele com coloração imuno-histoquímica das fibras nervosas cutâneas.²

Sistema nervoso central, prurido e infestação delirante

Lesões do SNC que afetam as vias sensoriais, como derrames, esclerose múltipla e hemangiomas cavernosos, podem causar prurido central. Danos aos neurônios que fazem a transdução, conduzem ou processam o prurido podem resultar em prurido neuropático. Há relatos de pacientes que desenvolveram novas lesões autoinfligidas décadas após derrames ou cirurgia do trigêmeo, muitas vezes exacerbadas pela demência, que causa coceira descontrolada. Causas menos comuns de prurido central incluem esclerose múltipla, tumores, abscessos cerebrais e síndrome de Sjögren. Casos raros também foram associados a derrames comprometendo a circulação anterior, particularmente aqueles que afetam o tálamo.⁴⁹

Prurido neurogênico

Neurogênico é termo amplo que engloba processo patológico decorrente de alteração no nervo.²⁰ Em outras palavras, tumores do nervo ou outras condições que nada têm a ver com sensação ou transmissão aferente ainda podem ser chamados de neurogênicos.²⁰

Os nervos sensoriais podem contribuir para a neuroinflamação liberando neuropeptídeos, que inflamam os tecidos através de vias eferentes. Existem duas maneiras principais pelas quais os neurônios sensoriais podem causar prurido: (i) prurido neuropático, no qual a alteração do nervo leva à transmissão excessiva aferente de prurido para o SNC, e (ii) processos neuroinflamatórios, nos quais os neurônios sensoriais ativam células imunes ou outros intermediários para desencadear o prurido. Claro exemplo disso é a liberação da SP pelos neurônios sensoriais, que se liga ao membro X2 do receptor acoplado à proteína G relacionada a Mas nos mastócitos, levando à liberação de fatores pruritógenos, como histamina e LTC4 dos mastócitos.²⁰

Excelente exemplo de prurido neurogênico é a urticária crônica induzível (CIndU, do inglês *chronic inducible urticaria*). Nessa condição, vários gatilhos neurológicos, incluindo estímulos térmicos (calor, frio), estímulos mecânicos (fricção, pressão, vibração) e estímulos autonômicos (acetilcolina), desencadeiam urticária e prurido associado. CIndU exemplifica o prurido neurogênico, em que a coceira é iniciada pelo sistema nervoso na ausência de prurido neuropático clinicamente definido, provavelmente por meio da ativação de mastócitos intermediários. Além disso, acredita-se amplamente que o PN também envolve processos neurogênicos subjacentes de prurido que desencadeiam o desenvolvimento de nódulos cutâneos.²⁰

iv) Prurido crônico secundário a distúrbios somatoformes (psiquiátricos/psicossomáticos)

PC generalizado é comumente associado a vários transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, abuso de substâncias e infestação delirante. O prurido somatoforme é caracterizado por prurido no qual fatores psicológicos, psiquiátricos e psicossomáticos desempenham papel crucial no início, intensidade, exacerbação ou persistência da condição.⁵⁰

v) Prurido crônico de origem indeterminada/desconhecida (CPUO)

Uma vez que a doença cutânea pruriginosa subjacente e outras causas secundárias de prurido tenham sido excluídas, um indivíduo pode ser considerado portador de CPUO.² A prevalência de prurido de causa desconhecida em indivíduos com prurido generalizado varia de 3,6% a 44,5%, com maior prevalência entre os idosos.^{13,51}

A abordagem clínica inicial inclui história médica detalhada e exame físico completo (incluindo exame da pele total do corpo, palpação dos gânglios linfáticos, exame do fígado e do baço, ausculta pulmonar e cardíaca, palpação do abdome e da pelve).⁵¹ A investigação inicial deve incluir não

apenas amostras de sangue, mas também urinalise, exame de rotina de fezes e sangue oculto, bem como radiografia de tórax (com relatório do radiologista a relatar), ultrassonografia de abdome e biópsia de pele para imunofluorescência direta.⁵² A tabela 6 descreve os principais exames laboratoriais e abordagens diagnósticas complementares para o paciente com CPUO.²⁸

Entretanto, em alguns casos, a causa subjacente permanece obscura e é chamada de CPUO.⁵¹ Como o CPUO é diagnóstico de exclusão, os pacientes que sofrem com essa condição são reexaminados periodicamente.⁵¹

CPUO pode afetar pacientes mais jovens, mas é altamente prevalente naqueles com mais de 65 anos.² Embora acredite-se que muitos fatores estejam subjacentes à CPUO, as alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento provavelmente contribuem, incluindo disfunção da barreira epidérmica, neuropatia sensorial, imunossenescência e envelhecimento, caracterizados por estado pró-inflamatório com respostas imunes tipo 2 aprimoradas e imunidade tipo 1 reduzida.⁵³

Nos idosos, além da possibilidade de neoplasia maligna interna e linfoma cutâneo, há duas condições crônicas de prurido que devem ser lembradas: formas atípicas de penfigoide bolhoso^{54,55} e dermatoses eosinofílicas em relação com neoplasia maligna hematológica (fig. 5) (tabela 7).⁵⁶

vi) Prurido crônico induzido por medicamentos

Aproximadamente 5% dos casos de prurido são causados por medicamentos. O PC induzido por medicamentos pode ocorrer com ou sem erupção cutânea.² Os mecanismos propostos de prurido induzido por medicamentos incluem colestase, deposição direta de medicamentos ou metabólitos, alteração da sinalização neural, fotodermatoses, xerose ou estimulação celular (p. ex., codeína); entretanto, a maioria dos casos é idiopática.^{2,19} O prurido induzido por opioides é comum e afeta 2% a 10% dos pacientes que recebem opioides orais, 10% a 50% intravenosos e 20% a 100% opioides peridurais e intratecais.² Os responsáveis comuns pelo prurido induzido por medicamentos incluem inibidores de *checkpoint* imunológico;³⁹ agentes direcionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico, proto-oncogene B-Raf, proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos e proteína de morte celular programada-1/ligante de morte celular programada-1 (PD-1/PD-1L).³⁹ A tabela 8 mostra os medicamentos mais frequentes que podem induzir PC.^{19,34}

Tratamento

A terapia do PC é bastante complexa e deve ser direcionada para sua causa quando encontrada. Existem, na maioria dos pacientes, principalmente em idosos, várias causas possíveis em um mesmo paciente, dificultando a identificação da origem do PC.⁵⁷ A relação temporal entre determinada causa e o início do prurido pode fornecer dicas importantes sobre sua origem.⁵⁷

As opções terapêuticas podem ser restritas em determinadas populações, como crianças, gestantes e lactantes ou em pacientes idosos em virtude de eventual concomitante fase da vida, comorbidades e comedicação.⁵⁷ Em pacientes idosos, particularmente, a xerose cutânea está presente na

Tabela 6 Investigação direcionada para pacientes com prurido crônico de origem desconhecida (CPUO)²⁸

Exames laboratoriais	Exames	Prurido durante a	Outros	Técnica de	Cooperações
para todos os pacientes	complementares em caso de lesões cutâneas primárias ou secundárias, se necessário	gravidez	exames/testes possíveis	imagem (mesmo que o histórico médico, o exame físico e os exames laboratoriais não resultem em suspeita clínica específica, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal podem ser realizadas para procurar evidências de uma possível neoplasia maligna)	interdisciplinares
Velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR)	Swabs bacteriológicos/micológicos	Em caso de achados cutâneos proeminentes: exame dermatológico para descartar erupção polimórfica da gravidez (EPG), penfigoide gestacional	<i>Em caso de prurido anal:</i> parasitas, ovos de vermes, toque retal, PSA	Raio X do tórax	Achados neurológicos e/ou psiquiátricos
Hemograma completo com ferritina diferencial,	Biopsia de pele (histopatologia, imunofluorescência direta, microscopia eletrônica)		<i>Em caso de prurido aquagênico e genital, prurido de origem desconhecida:</i> teste de intolerância à lactose/sorbitol	Ultrassonografia abdominal (incluindo linfonodos retroperitoneais)	
Bilirrubina, transaminases (GPT [ALT], GOT [AST]), gamaglutamil transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina,	Detecção de ácaros da sarna	Na ausência de achados cutâneos proeminentes: exames laboratoriais básicos (ver acima) associados a ácidos biliares (jejum)	<i>Em caso de anormalidades no hemograma (p. ex., bicitopenia)/suspeita de doenças linfoproliferativas:</i> vitamina B ₁₂ , ácido fólico, eletroforese de proteínas, imunofixação, imunofenotipagem do sangue periférico (painel proliferativo), status de JAK2, biopsia da medula óssea (se necessário) com (imuno)citologia e histopatologia	Ultrassonografia de linfonodos (cervical, supraclavicular, axilar, inguinal), punção/extirpação (se necessário)	Cooperação com outros médicos e especialistas: medicina geral, alergologia, dermatologia, medicina interna (gastroenterologia, hepatologia, endocrinologia, hematologia e oncologia médica), urologia, ginecologia e outros

Tabela 6 (Continuação)

Exames laboratoriais	Exames	Prurido durante a gravidez	Outros exames/testes possíveis	Técnica de imagem (mesmo que o histórico médico, o exame físico e os exames laboratoriais não resultem em suspeita clínica específica, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal podem ser realizadas para procurar evidências de uma possível neoplasia maligna)	Cooperações interdisciplinares
para todos os pacientes	complementares em caso de lesões cutâneas primárias ou secundárias, se necessário				
Creatinina, ureia, taxa de filtração glomerular estimada (egfr), K ⁺ , urinálise (tira de teste)				Ultrassom da tireoide Gastroscoopia (com biopsia e pesquisa de <i>Helicobacter pylori</i> , se necessário), colonoscopia (com biopsia, se necessário)	
Nível de glicose no sangue (jejum)			<i>Em caso de deficiência de ferro/irregularidades nas fezes:</i> pesquisa de guaiaco nas fezes	TC, RM, CPRM, cintilografia (se necessário), CPRE (se necessário), biopsia hepática (se necessário)	
Lactato Desidrogenase (LDH)			<i>Em caso de suspeita de doença hepatobiliar:</i> sorologia para hepatite (anti-HAV, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV), ácidos biliares, anticorpos antimitocondriais (AMA), anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA), anticorpos antinucleares (ANA), anticorpos anti-músculo liso (SMA), anticorpos anti-antígeno hepático solúvel (SLA), anticorpos microssomais anti-fígado-rim (LKM), anticorpos anti-transglutaminase tecidual, alfafetoproteína (em caso de cirrose hepática/massa hepática)		
Hormônio estimulante da tireoide (TSH)					

Tabela 6 (Continuação)

Exames laboratoriais	Exames	Prurido durante a	Outros exames/testes	Técnica de imagem	Cooperações
para todos os pacientes	complementares em caso de lesões cutâneas primárias ou secundárias, se necessário	gravidez	possíveis	(mesmo que o histórico médico, o exame físico e os exames laboratoriais não resultem em suspeita clínica específica, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal podem ser realizadas para procurar evidências de uma possível neoplasia maligna)	interdisciplinares
Hemograma completo com ferritina diferencial			<p><i>Em caso de níveis anormais de glicose em jejum:</i> HbA1c, teste de tolerância à glicose</p> <p><i>Em caso de alterações cutâneas primárias ou secundárias:</i> imunofluorescência direta e indireta, autoanticorpos contra proteínas dérmicas (BP180, BP230, desmogleína)</p> <p><i>Em caso de suspeita de alergia:</i> IgE total, IgE específica (se necessário), teste de punção, teste de contato</p> <p><i>Em caso de suspeita de doenças endócrinas:</i> hormônio da paratireoide, fosfato, Ca^{2+}, fT3, fT4, colecalciferol 25-OH, anticorpos antirreceptor de TSH (TRAb), anticorpos antitireoperoxidase (TPO-Ab)</p> <p>Em caso de suspeita de HIV: sorologia para HIV, sorologia para sífilis (se necessário)</p> <p>Em caso de suspeita de mastocitose: níveis de triptase</p> <p>- Em caso de suspeita de tumores neuroendócrinos: cromogranina A</p> <p>- Coleta de urina de 24h: porfirinas (porfiria), ácido 5-hidroxi-indolacético (tumores neuroendócrinos), ácido metilimidazol-acético (mastocitose)</p>		

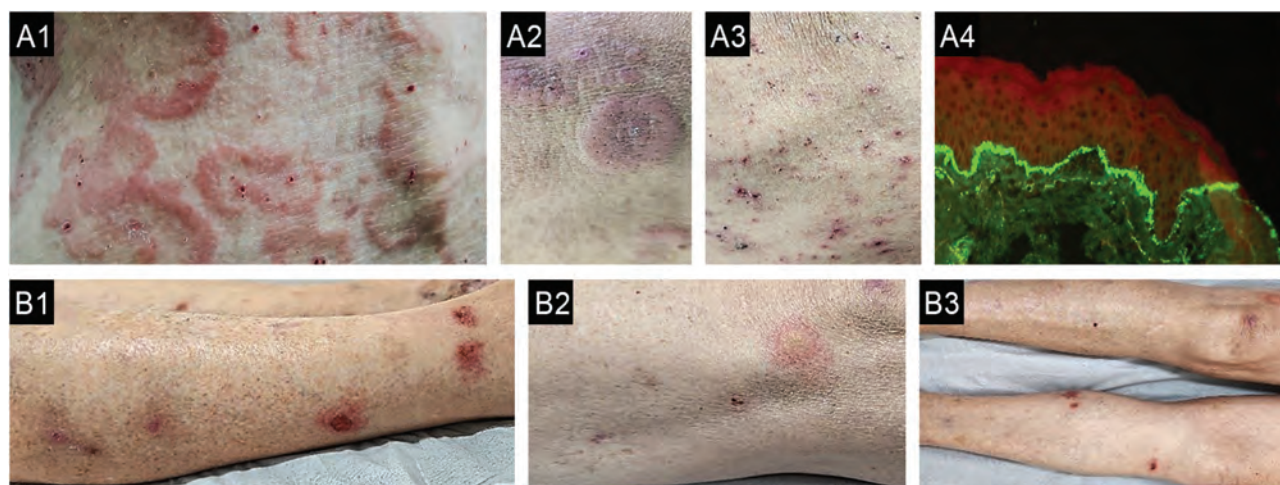


Figura 5 Condições pruriginosas crônicas incomuns encontradas em pacientes idosos: penfigoide bolhoso atípico (PBA) (A) e dermatoses eosinofílicas com neoplasia maligna hematológica (B). Lesões atípicas de penfigoide bolhoso. A1: Lesões semelhantes à urticária anular com lesões crostosas hemáticas escoriadas. A2: Placas urticariformes semelhantes a vasculite urticariforme. A3: Lesões crostosas eczematosas eritematosas, com pápulas escoriadas exibindo crostas hemáticas e lesões residuais hiperocrômicas. A4: Imunofluorescência direta positiva para IgG em padrão granular na zona da membrana basal da pele, obtida em pele de aparência normal de paciente do sexo feminino de 69 anos com queixa de dois anos de prurido crônico. Dermatose eosinofílica em neoplasia maligna hematológica: imagem de paciente com prurido crônico por dois anos após Covid-19, com contagem progressiva elevada de linfócitos no hemograma total e diagnóstico de leucemia linfocítica crônica. B1: Imagem mostrando lesões eritematosas escoriadas e ulceradas nos tornozelos. B2: Lesão urticariforme semelhante à picada de insetos. B3: Várias lesões escoriadas nas pernas devido ao prurido crônico intenso.

maioria dos pacientes e pode ser efetivamente tratada com emolientes.⁵⁷ As terapias sistêmicas devem ser usadas com cautela, especialmente em pacientes muito jovens ou idosos após a consideração de riscos e benefícios.⁵⁷ Além disso, a “polifarmácia” frequentemente observada em pacientes idosos pode dificultar a escolha das opções terapêuticas disponíveis em virtude de possíveis interações com medicamentos antipruriginosos.⁵⁷

Cuidados de suporte para pacientes com prurido

As principais atitudes incluem prescrever o uso contínuo de agentes hidratantes, especialmente adequados para pacientes com DA e/ou pele sensível (tabela 9).⁵⁸

Para todas as modalidades de abordagem para tratar o PC, a experiência mostrou que leva muito tempo até que os pacientes respondam ao tratamento (até 12 semanas); em caso de interrupção do prurido, o tratamento não deve ser interrompido muito rapidamente (redução gradual ao longo de pelo menos quatro semanas).¹³ O advento dos inibidores da Janus Quinase (JAK) deu início a uma mudança de paradigma transformadora, proporcionando rápido alívio do prurido.⁵⁹

Tratamento causal

A gama de tratamentos causais para o prurido inclui abordar a dermatose subjacente, evitar alérgenos de contato, interromper medicamentos e empregar terapias sistêmicas, neurológicas e psiquiátricas específicas, bem como intervenções cirúrgicas para tumores. Em casos raros, tratar ou curar a doença subjacente pode levar à resolução do PC.

Entretanto, existem exceções, como prurido de curto prazo associado à doença de Hodgkin e quimioterapia inicial, em que o prurido pode não apresentar resolução total, mesmo com o tratamento da condição subjacente.¹³

Tratamento tópico

No PC, recomenda-se terapia básica com emolientes isoladamente ou em combinação com agentes tópicos sistêmicos específicos e/ou fototerapia UV.¹³ A primeira escolha de tratamento tópico na pele lesionada são os corticosteroides tópicos, como hidrocortisona (na face ou áreas intertriginosas),⁶⁰ valerato de betametasona ou inibidores de calcineurina (não combinar com fototerapia ultravioleta [UV]).¹³ Os inibidores da calcineurina podem ter uso particular em áreas finas e sensíveis da pele e uso prolongado em comparação com corticosteroides tópicos.⁶¹

Outro possível agente tópico com efeito antipruriginoso com relatos apenas em séries de casos ou relatos de casos é a capsaicina, indicada no prurido neuropático (notalgia parestésica, prurido braquiorradial, prurido pós-herpético), prurido aquagênico ou urêmico.¹⁹ No caso de nódulos únicos residuais, o uso de injeção intralesional de corticosteroide intradérmico é alternativa possível.^{18,19}

PC localizado pode ser tratado com outros agentes, mas o nível de recomendação é baseado em estudos de caso não controlados por placebo, como loção de mentol a 1% e anestésicos tópicos,¹⁹ antidepressivos/anti-histamínicos tópicos, neurotoxina botulínica intralesional, gabapentina 6% a 10%, e inibidores da fosfodiesterase (crisaborol, difamilaste, roflumilaste).^{18,57}

Tabela 7 Condições especiais associadas ao prurido em pacientes idosos^{46–48}

Condição da pele	Características distintas
Penfigoide bolhoso atípico (PBA)	<p>Em até 20% dos casos de PB o início é caracterizado por uma fase não bolhosa.⁴⁷ Manifestações atípicas de PB descritas como:⁴⁷ PB não bolhoso, anular-símile; eritema multiforme-símile; penfigoide nodular; líquen plano penfigoide; eritrodérmico esfoliativo; PB vegetante; PB pré-tibial e PB induzido por medicamentos ou pós-irradiação (PUVA, terapia UVB de banda estreita, terapia fotodinâmica ou radioterapia)</p> <p>Entretanto, todos os casos de PB atípico têm as mesmas características imunopatológicas da forma clássica.⁴⁶ Os achados histopatológicos e de imunofluorescência direta (IFD) e a detecção de autoanticorpos circulantes, por imunofluorescência indireta (IFI), ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) ou <i>immunoblotting</i> são os elementos-chave para o diagnóstico correto.^{46,47} A IFD da pele perilesional mostra deposição linear contínua de IgG (70% a 90% dos pacientes) ou C3 (90% a 100% dos pacientes), ou ambos, ao longo da zona da membrana basal (ZMB).⁴⁷ Estudos de IFI podem demonstrar em 60% a 80% dos pacientes a presença de autoanticorpos IgG circulantes que normalmente se ligam ao lado epidérmico da pele humana normal submetida à técnica de <i>salt-split skin</i>.⁴⁷ Os autoanticorpos circulantes podem ser detectados por ensaio imunoenzimático (ELISA), com sensibilidade de até 100% quando vários ELISAs usando o domínio NC16A e outras porções extracelulares de BP180 ou de BP230 são usados juntos. Hoje em dia, o ELISA substituiu principalmente as técnicas de <i>immunoblotting</i> e imunoprecipitação, que são técnicas válidas, mas não muito fáceis para testes de rotina Cozzani et al. sugeriram critérios diagnósticos para penfigoide bolhoso atípico:</p> <p>Critérios principais:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) IFD de pele perilesional mostrando deposição linear contínua de IgG, C3 ou ambas b) Detecção de anticorpos circulantes contra BP 180 e/ou 230 por ELISA e/ou IFI em pele submetida à técnica de <i>salt-split skin</i> (com deposição de IgG e C3 no teto da bolha) <p>Critérios menores:</p> <ul style="list-style-type: none"> c) Prurido (coceira) d) Achados histopatológicos: <p>Fases iniciais: fendas subepidérmicas, espongiase eosinofílica e/ou infiltrado de eosinófilos na derme superior e na junção dermoepidérmica</p> <p>Lesões estabelecidas: bolhas subepidérmicas, ausência de acantólise, infiltrado dérmico superficial de eosinófilos</p> <p>Aspectos clínicos polimórficos: bolhas grandes, tensas serosas ou bolhas hemorrágicas disseminadas na pele pruriginosa eritematosa, urticariforme ou aparentemente normal; placas eritematosas ou urticariformes; lesões policíclicas, anulares, figuradas; nódulos escoriados hiperkeratóticos; pápulas planas, púrpuras poligonais, pruriginosas; pequenas vesículas; eritrodermia; lesões purulentas vegetantes, crostosas</p> <p>O diagnóstico definitivo de PB requer: 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 critérios menores</p>

Tabela 7 (Continuação)

Condição da pele	Características distintas
Dermatose eosinofílica associada a neoplasia hematológica (DENH)	<p>As lesões cutâneas compostas por eosinofilia tecidual que surgem no contexto de doença hematológica são conhecidas como dermatose eosinofílica de neoplasia hematológica. A neoplasia maligna mais associada é a leucemia linfocítica crônica (LLC), embora também tenha sido relatada em associação com outras neoplasias hematológicas de células B (linfoma de células do manto, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de grandes células, mieloma múltiplo) e com leucemia monocítica aguda, mielofibrose e processos não malignos, como infecção por HIV e agamaglobulinemia congênita. A DENH é condição rara com ampla variedade de apresentações clínicas, desde pápulas, nódulos eritematosos ou bolhas que simulam picadas de artrópodes, até a formação de placas verdadeiras de diferentes tamanhos. A apresentação clínica assume a forma de pápulas pruriginosas ou nódulos urticariformes que lembram picadas de artrópodes. Também foram relatados casos envolvendo placas verdadeiras de tamanho variável e, ocasionalmente, lesões vesicobolhosas. As lesões geralmente afetam áreas expostas e não expostas da pele e ocorrem predominantemente nos membros. Os sintomas cutâneos se repetem em situações em que picadas de insetos seriam improváveis. O exame histopatológico da pele revela a presença de eosinófilos abundantes, infiltrado linfocítico inflamatório intersticial, rico em eosinófilos, perivascular e perianexial, que ocasionalmente se estende para o tecido subcutâneo. O infiltrado linfocítico é predominantemente composto por células T (CD3 + , CD43 + , CD45RO +); quando células B estão presentes, elas formam agregados policlonais. Normalmente, não são observadas células leucêmicas.</p> <p>Os critérios diagnósticos para DENH incluem:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pápulas, nódulos pruriginosos e/ou erupção vesicobolhosa refratária ao tratamento padrão (como anti-histamínicos, corticosteroides tópicos para prurido) Infiltrado linfo-histiocítico rico em eosinófilos na derme superior e profunda Exclusão de outras causas de eosinofilia tecidual Diagnóstico prévio ou posterior de neoplasia hematológica

Fototerapia para prurido crônico

A fototerapia UV (p. ex., UVB de banda estreita [NB] 311 nm) constitui opção interessante para todos os pacientes, incluindo a população idosa, pois é bem tolerada, com poucos efeitos colaterais e interações medicamentosas.^{19,57} Longos ciclos de tratamento levam ao envelhecimento da pele e podem aumentar o risco de câncer de pele epitelial.⁵⁴

As lâmpadas Excimer também diminuem a densidade das fibras nervosas intraepiteliais.¹⁹ UVA1 (340-400 nm) diminui os níveis de IL-4, IL-13, IL-17 e IL-23.¹⁹ A exposição repetida a doses sub-eritematogênicas de UVA1 e UVB-NB diminui a concentração de IL-31, enquanto altas doses têm o efeito oposto, especialmente com UVB.¹⁹

Tratamentos sistêmicos

a) Anti-histamínicos

Medicamentos anti-H1 de segunda geração, como cetirizina, desloratadina, bilastina, rupatadina, fexofenadina e levocetirizina, são indicados na urticária crônica. Eles causam menos sonolência do que os anti-histamínicos de primeira geração e também interagem com menos medicamentos. Para o tratamento da CPUO, a diretriz alemã para PC indica como recomendação de primeira linha os anti-histamínicos H1 de segunda geração (até quatro vezes a dose).¹³ A maioria das condições que envolvem PC tem envolvimento da via não histaminérgica, então os medicamentos anti-H1 têm efeitos abaixo do ideal ou nenhum efeito para tratar o PC.¹³

Os anti-histamínicos H1 orais de primeira geração, como difenidramina e hidroxizina, são comumente usados como opções de primeira linha para PC, exceto na urticária crônica, em crianças com casos mais leves, principalmente por suas propriedades sedativas.⁵⁸ Os efeitos colaterais incluem sedação e confusão da diálise.⁵⁸ A dosagem padrão para crianças é de 5 mg/kg/dia de difenidramina HCl oral ou 2 mg/kg/dia de hidroxizina administrada à noite para sedação.⁵⁸

Tabela 8 Medicamentos que podem induzir prurido crônico³⁴

Antibióticos	Amoxicilina, ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, clindamicina, ciprofloxacina, eritromicina, minociclina, metronidazol, penicilina G, rifampicina, tetraciclina, sulfametoxazol/trimetoprima, vancomicina, antifúngicos, antimaláricos
Agentes antiuricosúricos	Alopurinol, colchicina, probenecida, tiopronina
Agentes cardiovasculares	Amlodipina, amiodarona, candesartana, captopril, clonidina, diltiazem, enalapril, flecainida, irbesartana, lisinopril, metildopa, verapamil
Hormônios	Contraceptivos orais, corticosteroides, clomifeno, danazol, estrogênio, progesterona, testosterona, tamoxifeno
Agentes redutores de glicose	Metformina, glimepirida, gliclazida, gliptinas, tolbutamida
Agentes hipolipemiantes	Clofibrato, fenofibrato, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina
Imunossupressores	Ciclosporina, ciclofosfamida, metronidazol, micofenolato de mofetil, talidomida, tacrolimus
Agentes oncológicos e biológicos	Adalimumabe, 5-fluoracil, cetuximabe, clorambucil, erlotinibe, gefitinibe, gencitabina, infliximabe, ipilimumabe, nilotinibe, panitumumabe, paclitaxel, rituximabe, temsirolimus, tamoxifeno, vemurafenibe
Opioides e analgésicos	Ácido acetilsalicílico, codeína, celecoxibe, diclofenaco, fentanil, cetoprofeno, morfina, naproxeno, oxicodona, piroxicam
Neurolépticos, antiepilépticos e antipsicóticos	Amitriptilina, citalopram, clorpromazina, carbamazepina, haloperidol, fluoxetina, paroxetina, fenitoína, risperidona, sertralina, topiramato
Variados	Antitireoidianos, contraste com iodo, enoxaparina, interleucina-2, hidroxiethylamido (HES), pentoxifilina, ticlopidina

b) Agentes antidepressivos¹⁹

Esses tipos de medicamentos são indicados para prurido urêmico, colestatístico ou paraneoplásico. O pico do efeito é atingido após quatro a seis semanas. Os efeitos adversos limitam seu uso, particularmente no caso de inibidores seletivos do receptor de serotonina (ISRSs) e mirtazapina.¹⁹ Esses agentes são menos úteis que a gabapentina ou a pregabalina no prurido neuropático.¹⁹

Os antidepressivos devem ser usados com cautela em pacientes idosos em virtude de efeitos colaterais graves relatados, principalmente os de natureza cardíaca.⁵⁷ Os inibidores da recaptção da serotonina (p. ex., paroxetina, fluvoxamina) podem ser usados no prurido somatoforme, paraneoplásico e aquagênico decorrente de doenças proliferativas hematológicas.⁵⁷ A sertralina provou ser eficaz no tratamento do prurido colestatístico.⁵⁷ Os antidepressivos tetracíclicos, a saber, mirtazapina, amitriptilina, doxepina, também mostraram efeito antipruriginoso no PC de várias origens e efeito benéfico em pacientes com qualidade de sono prejudicada em virtude do PC (mirtazapina).⁵⁷

A tabela 10 apresenta os principais medicamentos antidepressivos utilizados em diferentes tipos de PC.

c) Gabapentinoides¹⁹

Os gabapentinoides, especialmente a gabapentina e a pregabalina, são indicados para o tratamento da dor neu-

ropática e também podem ser usados para tratar formas de neuropatia com prurido localizado (p. ex., prurido braqui-orrádial, notalgia/meralgia/gonalgia parestésica, neuralgia pós-herpética) e generalizado (p. ex., neuropatia de pequenas fibras em virtude de diabetes).¹⁹ Os gabapentinoides também mostraram eficácia em doenças sistêmicas, como insuficiência renal e prurido aquagênico.¹⁹ Dependendo da função renal, a dose recomendada de gabapentina para pacientes adultos é de até 900 mg /dia (entretanto, doses mais altas como 3.600 mg/dia podem ser necessárias) e pregabalina 75-225 mg/dia.¹³ Para reduzir a ocorrência de efeitos colaterais, é importante que a dose seja aumentada lentamente até que as doses terapêuticas sejam atingidas.¹⁹ Além disso, a dose deve ser reduzida em pacientes idosos e naqueles com insuficiência renal.¹⁹ Os efeitos colaterais comuns incluem cansaço, tontura e ganho ponderal.¹⁹ Os gabapentinoides têm poucas interações com outros medicamentos e, portanto, constituem opção de tratamento atraente para pacientes mais velhos. A dose de gabapentina em idosos deve ser iniciada em 100-300 mg (pregabalina 25-75 mg) à noite e lentamente titulada para cima.⁶²

d) Opiáceos

Os antagonistas do receptor opioide Mu (MOR) e os agonistas do receptor opioide Kappa (KOR) têm se mostrado muito úteis em virtude de seu papel como reguladores centrais do prurido.¹⁹ Esses medicamentos são classificados como: (i)

Tabela 9 Medidas gerais e tratamentos tópicos para prurido

Medidas gerais ⁵⁰		
<p>Redução da exposição a altas temperaturas e baixa umidade relativa do ar</p> <p>Aparar as unhas para evitar escoriações</p> <p>Evitar banhos longos</p> <p>Evitar sauna para pacientes com prurido desencadeado por esses fatores;</p> <p>Medidas de alívio (p. ex., usar roupas leves ou de fibras não sintéticas);</p> <p>Evitar fumo, álcool, cafeína e outros estimulantes, especiarias e estresse;</p> <p>Tomar banho de chuveiro é melhor do que banho de banheira, com água morna, por no máximo 10 minutos</p> <p>Tomar banho com sabonete sem detergente (Syndet), óleos de banho ou creme de limpeza</p> <p>Evitar produtos perfumados e substâncias irritantes, como lauril sulfato de sódio</p> <p>Evitar tomar banho com sabonetes antibacterianos/antissépticos</p> <p>Cremes emolientes ou hipoalergênicos, livres de fragrâncias e conservantes</p> <p>Roupas de algodão macias e folgadas</p>		
Tratamentos tópicos		
Medicamentos	Modo de usar	Observações
Hidrocortisona 1% ²⁸	1%, 2 × /dia	Face e dobras ou pacientes com pele fina
Valerato de betametasona 0,1% ²⁸	Tópico ou oclusivo, 1 × /dia	Áreas de extensão
Tacrolimus 0,03% a 0,1% ²⁸	2 × /dia	Prurido sensorial ou sensação de queimação local podem se apresentar durante as primeiras aplicações e podem ser reduzidas com ácido acetilsalicílico oral 500 mg, inicialmente, e evitando o consumo de álcool ³⁴
Pimecrolimus ²⁸	2 × /dia	
Capsaicina 0,025% a 0,1% creme ³⁴	4 a 6 × /dia	Induz a ativação do TRPV1 com subsequente depleção de SP, dessensibilizando as fibras nervosas
Corticosteroides ^{19,34}	Oclusivo ou intralesional	Deve-se ter cuidado devido aos riscos de atrofia e hipopigmentação da pele
Loção de mentol 1% ³⁴	3 a 4 × /dia	Atua através da via TRPM8
Anestésicos tópicos ³⁴	Aplicação transdérmica (3 × /dia)	Aplicação em área localizada (< 10% da área de superfície corporal, ASC)
Polidocanol 2% a 10%		
Formulação: lidocaína 2,5% a 5% + amitriptilina 5% + cetamina 5% a 10% creme o/a		Nunca exceder 30% da ASC
Pramoxina 1% loção, creme, espuma, géis	3 a 4 × /dia	O resfriamento potencializa o alívio do prurido no prurido neuropático, através da ativação da fibra nervosa termorreceptiva tipo Aδ e C ¹⁹
Lidocaína 2 a 5%	2 a 4 × /dia	
Creme de doxepina a 5% ³⁴	4 × /dia, 4/4h	Ter cuidado com a ocorrência de metahemoglobinemia quando altas doses de EMLA® (lidocaína + prilocaína) são aplicadas em pacientes pediátricos.
Neurotoxina botulínica	Intralesional 2 a 10 µ	Existem riscos de dermatite de contato, sensação local de prurido/queimação e efeitos anticolinérgicos (aplicados em < 10% da área de superfície corporal, ASC)
Gabapentina 6% a 10% ¹⁹	2 a 4 × /dia	Inibe a liberação de pruritógenos, como SP, CGRP e acetilcolina. ¹⁹ Pequenos estudos trataram o prurido no líquen simples crônico e etiologias neuropáticas do prurido ¹⁹
Crisaborole-1 ^{19,49}	2 × /dia	6% para prurido urêmico e 10% para prurido do couro cabeludo
Outras alternativas		Sem efeitos adversos relacionados a medicamentos
Fototerapia UVA ou UVB ⁴⁹		Inibidor da fosfodiesterase 4 que reduz o prurido associado à DA
		Eficácia na DA, linfoma cutâneo de células T e no PC decorrente de doenças sistêmicas (por exemplo, doença renal terminal, colestase). Também pode ser um método de tratamento viável para prurido de origem desconhecida.

Tabela 10 Antidepressivos usados para tratar o prurido crônico

Antidepressivo	Usos em tipos distintos de prurido crônico	Dose para adultos	Dose para crianças
Amitriptilina	Prurido braquiorradial, líquen amiloidótico, prurido urêmico, notalgia parestésica, prurido pós-AVE, micose fungoide, HIV	25 mg/dia	Não indicado
Doxepina	Prurido urêmico, prurido de origem desconhecida	10 a 20 mg/dia	A dose inicial de 1 mg/dia para lactentes e as doses de manutenção variam de 3 mg em um bebê de 8 kg com atrasos no desenvolvimento a 10 mg em todas as crianças. ⁵¹ A dose é aumentada em 2 mg a cada três dias para dose média de manutenção efetiva de 9 mg. ⁵¹ Efeitos adversos na forma de efeitos colaterais comportamentais (agressão) e enurese ⁵¹
Fluoxetina (ISRS)	Prurido aquagênico	20 mg/dia	Não relatado
Fluvoxamina	Prurido crônico, em pacientes com DA, linfomas, prurido paraneoplásico, pacientes psiquiátricos	25 a 100 mg/dia	Não relatado
Paroxetina	Prurido de origem desconhecida, prurido psicogênico, prurido paraneoplásico	20 mg/dia	Não relatado
Nortriptilina	Prurido vulvar de origem desconhecida	74 mg/dia	Não relatado
Mirtazapina	Prurido psicogênico, prurido de origem desconhecida, prurido paraneoplásico, prurido noturno de origem desconhecida	15 a 30 mg/dia (à noite)	Crianças >10 anos:- até 15 mg por via oral; de preferência à noite
Sertralina			1 mg/kg/dia a 4 mg/kg/dia por via oral até o máximo de 100 mg/dia

Os sintomas de abstinência foram descritos com antidepressivos como ISRSs (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) e IRSNs (inibidores da recaptação da serotonina-neuroepinefrina) em crianças, adolescentes e adultos nas últimas décadas e geralmente surgem quando os antidepressivos são descontinuados abruptamente, embora os sintomas de abstinência possam ocorrer com doses esquecidas e, em alguns pacientes, após reduções significantes da dose.⁵² Esses sintomas podem incluir sintomas gastrointestinais (vômitos, diarreia) e sintomas semelhantes aos da gripe, disestesias, dissonia, aumento da ansiedade, agitação ou irritabilidade e devem ser diferenciados da recrudescência dos sintomas associados ao distúrbio que está sendo tratado.⁵²

A abordagem geral para gerenciar a retirada de antidepressivos é garantir (i) adesão e (ii) descontinuação lenta quando a interrupção de um antidepressivo é necessária. Para redução gradual em pacientes pediátricos, usando uma redução gradual típica, um paciente tomando sertralina 100 mg, depois reduzido para 50 mg e depois para 25 mg (ou seja, 50% de redução da dose em cada ponto de titulação), todo mês.⁵²

agonistas de KOR *difelikefalina* para uso parenteral em casos de prurido urêmico em pacientes em hemodiálise; *nalfurafine* para uso parental em pacientes com prurido colestático e *nalmefeno* para uso oral em prurido colestático; (ii) agonistas de KOR/antagonistas MOR: *nalbufina* para uso parenteral em pacientes com prurido urêmico e PN; *butorfanol* para uso intranasal e aplicado em prurido colestático intratável; (iii) antagonistas MOR: *naloxona* para uso parenteral (reversão dos efeitos colaterais de opioides ou embriaguez) indicada para prurido induzido por medicamentos, prurido braqui-

orradial e prurido colestático,¹⁹ e administração sistêmica de naloxona intravenosa (0,002-0,02 µg/kg de peso corporal/min) fornece controle rápido do prurido junto com baixo número de efeitos colaterais;⁶² *naltrexona* para uso oral (50-150 mg/dia), indicada para prurido induzido por medicamentos, prurido colestático, doença de Hailey-Hailey, líquen plano pilar, psoríase, doença de Darier.¹⁹ A naltrexona em baixas doses administrada a 2 mg/dia também tem efeitos antipruriginosos e pode ser usada em pacientes que não toleram doses padrão.¹⁸ Os receptores antagonistas do MOR,

como naloxona, naltrexona ou nalmefeno, demonstraram ser eficazes na redução do prurido na urticária crônica, DA, PN, bem como prurido colestático e urêmico.⁶² Em contraste, a ativação de KORs inibe o prurido.⁵⁷ O butorfanol, um agonista kappa-opioide com algumas propriedades antagonistas Mu-opioides, demonstrou em séries de casos reduzir efetivamente o prurido decorrente de PN, colestase, prurido urêmico e prurido idiopático em pacientes idosos.⁶²

Os efeitos colaterais mais comuns dos moduladores de opioides incluem desconforto gastrointestinal (como diarreia e vômito), sonolência, fadiga, tontura e insônia. Além disso, existe o risco de lesão hepática em altas doses, o que requer cautela ao prescrever esses medicamentos a pacientes idosos.^{18,62} Pacientes em uso de agonistas opioides devem evitar o uso concomitante de antagonistas opioides, pois isso pode desencadear sintomas de abstinência rápida. O uso prolongado de agonistas como o butorfanol também pode aumentar o risco de dependência. É importante notar que a difelikefalina – agonista seletivo do receptor kappa-opioide – é aprovada pela FDA apenas como injeção para o tratamento de prurido moderado a intenso associado a doença renal crônica em adultos submetidos a hemodiálise. A maioria dos outros medicamentos opioides usados para PC é usada de maneira *off-label*.¹⁸

e) Resinas de ácidos biliares e rifampicina

A colestiramina é uma resina de ácido biliar que alivia o prurido ao sequestrar ácidos biliares pruritógenos. A rifampicina, um antibiótico, ajuda a reduzir o prurido, promovendo a conversão de ácidos biliares em formas menos pruritógenas. Entretanto, em virtude de seus efeitos colaterais hepatotóxicos e nefrotóxicos, a rifampicina não é adequada para uso em longo prazo, mas pode ser tratamento eficaz de segunda linha quando a colestiramina é insuficiente.¹⁸

f) Talidomida

A talidomida é imunomodulador inespecífico que pode interromper a degeneração das fibras nervosas não mielinizadas do tipo C. Pode ser eficaz no tratamento do prurido urêmico e do PN. No entanto, os efeitos colaterais notáveis incluem sedação, obstrução intestinal e neuropatia periférica, que normalmente reverte após a descontinuação do medicamento. A talidomida é classificada como medicamento da categoria X na gravidez em virtude de seus graves efeitos teratogênicos, necessitando de adesão estrita ao programa de Estratégias de Avaliação e Mitigação de Risco (REMS, do inglês *Risk Evaluation and Mitigation Strategies*). A dosagem de talidomida em comprimidos recomendada é de 50 a 200 mg / dia.¹⁸

g) Medicamentos imunossupressores

Os medicamentos imunossupressores sistêmicos estão bem estabelecidas no tratamento de dermatoses inflamatórias, como DA, psoríase vulgar e linfoma cutâneo de células T.⁵⁷ Eles devem ser considerados após tratamento malsucedido com alternativas tópicas ou físicas e após a exclusão de contraindicações.⁵⁷ Ciclosporina (2,5-5 mg/kg/dia), metotrexato (7,5-20 mg semanalmente),

micofenolato (1-2 g/dia) e azatioprina (1-3 mg/kg/dia, frequentemente 50 a 100 mg/dia) são as substâncias mais utilizadas.^{18,57} Em virtude das interações complexas e dos perfis de efeitos colaterais indesejáveis desses medicamentos, eles devem ser recomendados com cautela, principalmente para indivíduos mais velhos. Aumentos nos parâmetros de retenção, enzimas hepáticas e hipertensão são comumente observados. Portanto, uma análise de risco-benefício deve ser realizada antes de iniciar a terapia imunossupressora sistêmica, e os pacientes devem ser completamente informados sobre os riscos potenciais e efeitos colaterais.⁵⁷

h) Terapias biológicas e pequenas moléculas orais

O dupilumabe (600 mg inicial, 300 mg Q2W), anticorpo monoclonal direcionado ao receptor de IL-4, demonstrou em grandes ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida em pacientes com dermatite atópica moderada a grave.¹⁸ A média de idade dos participantes desses ensaios foi inferior a 50 anos, fornecendo poucas evidências de eficácia na população idosa.¹⁸ Experiência clínica foi obtida usando esse medicamento em pacientes mais velhos com sucesso, incluindo um homem de 87 anos com prurido e PN refratário a outros tratamentos.⁶³

Os efeitos adversos não foram especificamente detalhados para os idosos, mas na população adulta em geral, eles incluem conjuntivite, dor de cabeça e reações no local da injeção. Não há risco aumentado demonstrado de infecções secundárias, como infecções virais por herpes ou infecções do trato urinário, que seriam particularmente preocupantes ao prescrevê-lo para pacientes idosos.¹⁸ Várias terapias biológicas adicionais, incluindo alvos de IL-31RA (nemolizumabe para PN e DA), rocatinlimabe (anti-IL-4, em ensaio clínico para DA e PN), amlitelimabe (anti-IL-13, em ensaio clínico para DA) e lebriquizumabe/tralokinumabe (anti-IL-13, para DA) anti-OSMRβ (vixarelimabe para PN) podem controlar o PC.⁶⁴

Os inibidores orais de JAK mostram-se promissores em ensaios de fase inicial por suas propriedades antipruriginosas, particularmente várias dermatoses pruriginosas, incluindo DA, PN e prurido idiopático crônico).^{18,59,63} Baricitinibe (JAK1/2-1), abrocitinibe (JAK-1) e upadacitinibe (JAK-1) já estão aprovados para DA em vários países. Os inibidores de JAK, como o tofacitinibe (5 a 10 mg/dia), têm efeitos adversos que devem ser fortemente considerados quando usados em idosos, incluindo aumento do risco de herpes e outras infecções.^{18,65,66} Um ensaio clínico de fase II (NCT05038982) avaliando a eficácia do abrocitinibe 200 mg durante 12 semanas para reduzir o prurido em adultos com CPUO e PN foi concluído recentemente e aguarda publicação dos resultados.^{66,67}

Com base na identificação de que JAK1 é expressa em neurônios, juntamente com evidências de respostas imunes do tipo 2 em CPUO, pacientes com CPUO graves e refratários talvez possam se beneficiar do uso de inibidores orais de JAK (não indicados para pacientes > 65 anos no cenário de DA).⁵³ O dupilumabe está atualmente sendo investigado em ECRs que incluem pacientes com CPUO.^{68,69}

Conclusões

A compreensão das distintas categorias de PC, particularmente a diferenciação entre prurido com e sem lesões dermatológicas, é crucial para manejo eficaz da doença. O prurido sem lesões dermatológicas, muitas vezes subdiagnosticado ou mal diagnosticado, requer consideração e reavaliação cuidadosas. O reconhecimento dessas diferentes formas de prurido torna possível abordagem mais direcionada ao tratamento, abordando os mecanismos fisiopatológicos específicos envolvidos. Pesquisas futuras devem continuar a refinar nossa compreensão dessas categorias, potencialmente levando a estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas para pacientes que sofrem de PC de várias origens.

A pesquisa e o desenvolvimento contínuos são promissores para o futuro dos medicamentos direcionados ao prurido. As vias emergentes incluem compostos moduladores de neurorreceptores, como canais de TRP e receptores opioides.⁷⁰ Os avanços na compreensão das vias moleculares abrem oportunidades para o desenvolvimento de produtos biológicos direcionados e pequenas moléculas. Os inibidores de JAK, atualmente em uso, podem ter refinamento e aplicação mais ampla para condições pruriginosas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Paulo Ricardo Criado: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Roberta Fachini Jardim Criado: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Mayra Ianhez: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Hélio Amante Miot: Idealização do estudo, escrita e aprovação do texto final.

Conflito de interesses

Dr. Paulo Criado: *Conselho consultivo*: Pfizer, Galderma, Takeda, Hypera, Novartis, Sanofi; *Pesquisa clínica*: Pfizer, Novartis, Sanofi, Amgen e Lilly; *Palestrante*: Pfizer, Abbvie, Sanofi-Genzyme, Hypera, Takeda, Novartis.

Dra. Roberta Fachini Jardim Criado: *Conselho consultivo*: Pfizer, Takeda, Hypera, Novartis, Sanofi; *Pesquisa clínica*: Pfizer, Novartis, Sanofi e Lilly; *Palestrante*: Pfizer, Abbvie, Sanofi-Genzyme, Hypera, Takeda, Novartis.

Dra. Mayra Ianhez: *Conselho Consultivo*: Galderma, Sanofi, Pfizer, Novartis, Abbvie, Janssen, UCB-Biopharma, Boehringer-Ingelheim; *Palestrante*: Galderma, Sanofi, Pfizer, Theraskin, Novartis, Abbvie, Janssen, Leopharma, FQM.

Dr. Hélio Miot: *Conselho Consultivo*: Johnson & Johnson, L'Oréal, Theraskin, Sanofi e Pfizer; *Pesquisa clínica*: Abbvie, Galderma e Merz.

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar sua sincera gratidão aos Drs. Manuel Fernandes Lobo Pereira, Martin Metz e Marcus Maurer do Charité Service em Berlim, Alemanha, por suas valiosas contribuições para o desenvolvimento deste trabalho. A ausência do Prof. Marcus Maurer é profundamente sentida por todos que tiveram a honra de trabalhar ao seu lado. Sua liderança e dedicação foram fundamentais, e este trabalho é, em parte, um reflexo de seu legado.

Referências

1. Anzelc M, Burkhart CG. Pain and pruritus: a study of their similarities and differences. *Int J Dermatol.* 2020;59:159–64.
2. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol.* 2018;178:34–60.
3. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7:535–47.
4. Zeidler C, Raap U, Witte F, Ständer S. Clinical aspects and management of chronic itch. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152:1–10.
5. Augustin M, Garbe C, Hagenström K, Petersen J, Pereira MP, Ständer S. Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: a population-based claims data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:2270–6.
6. Ständer S, Augustin M, Berger T, Elmariah S, Korman NJ, Weissshaar E, et al. Prevalence of prurigo nodularis in the United States of America: a retrospective database analysis. *JAAD Int.* 2020;2:28–30.
7. Theodosiou G, Nissen T, Weissshaar E, Plachta-Danielzik S, Augustin M, Ständer S, et al. Prevalence of itch in german schoolchildren: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2022;102, adv00718.
8. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Ozaş P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol.* 2006;45:672–6.
9. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1527–34.
10. Schut C, Dalgard FJ, Bewley A, Evers AWM, Gieler U, Lien L, et al., ESDAP Study collaborators. Body dysmorphia in common skin diseases: results of an observational, cross-sectional multicentre study among dermatological outpatients in 17 European countries. *Br J Dermatol.* 2022;187:115–25.
11. Pereira MP, Farcas A, Zeidler C, Ständer S. Chronic pruritus of unknown origin: clinical profile and disease-related burden. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00550.
12. Hawro T, Przybyłowicz K, Spindler M, Hawro M, Steć M, Altrichter S, et al. The characteristics and impact of pruritus in adult dermatology patients: a prospective, cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:691–700.
13. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. S2k guideline: diagnosis and treatment of chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20:1387–402.
14. Tey HL, Yosipovitch G. Targeted treatment of pruritus: a look into the future. *Br J Dermatol.* 2011;165:5–17.
15. Lavery MJ, Kinney MO, Mochizuki H, Craig J, Yosipovitch G. Pruritus: an overview What drives people to scratch an itch? *Ulster Med J.* 2016;85:164–73.

16. Martins MS, Almeida IF, Cruz MT, Sousa E. Chronic pruritus: from pathophysiology to drug design. *Biochem Pharmacol.* 2023;212:115568.
17. Sakai K, Akiyama T. New insights into the mechanisms behind mechanical itch. *Exp Dermatol.* 2020;29:680–6.
18. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:17–34.
19. Navarro-Triviño FJ. Pruritus in dermatology: part 1 - general concepts and pruritogens. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114:512–22.
20. Szöllösi AG, Oláh A, Lisztes E, Griger Z, Tóth BI. Pruritus: a sensory symptom generated in cutaneous immuno-neuronal crosstalk. *Front Pharmacol.* 2022;13:745658.
21. Azimi E, Xia J, Lerner EA. Peripheral mechanisms of itch. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:18–23.
22. Yang H, Chen W, Zhu R, Wang J, Meng J. Critical players and therapeutic targets in chronic itch. *Int J Mol Sci.* 2022;23:9935.
23. Serhan N, Cenac N, Basso L, Gaudenzio N. Mas-related G protein-coupled receptors (Mrgprs) – key regulators of neuroimmune interactions. *Neurosci Lett.* 2021;749:135724.
24. Song J, Xian D, Yang L, Xiong X, Lai R, Zhong J. Pruritus: progress toward pathogenesis and treatment. *Biomed Res Int.* 2018;9625936.
25. Chen XJ, Sun YG. Central circuit mechanisms of itch. *Nat Commun.* 2020;11:3052.
26. Pogatzki-Zahn EM, Pereira MP, Cremer A, Zeidler C, Dreyer T, Riepe C, et al. Peripheral sensitization and loss of descending inhibition is a hallmark of chronic pruritus. *J Invest Dermatol.* 2020;140:203–11, e4.
27. Mu D, Sun YG. Circuit mechanisms of itch in the brain. *J Invest Dermatol.* 2022;142:23–30.
28. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:291–4.
29. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and Pathophysiology of Itch. *Physiol Rev.* 2020;100:945–82.
30. Hayes MHS, Patterson DG. Experimental development of the graphic rating method. *Psychol. Bull.* 1921;18:98–9.
31. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:210–6.
32. US-FDA. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims 2009 [updated December 2009. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf>>].
33. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol.* 2004;140:1513–9.
34. PDQ., Supportive, Palliative Care Editorial, Board, Pruritus (PDQ®): Health Professional, Version, (2022). In: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 2002.
35. Cohen PR, Crowley C, Erickson C, Calame A. Non-classic (sur-repticius) scabies presenting as erythematous painful palmar pustules in an octagenarian. *Cureus.* 2020;12:e9542.
36. Thompson R, Westbury S, Slape D. Paediatrics: how to manage scabies. *Drugs Context.* 2021;10:2020–112.
37. Lay CJ, Wang CL, Chuang HY, Chen YL, Chen HL, Tsai SJ, et al. Risk factors for delayed diagnosis of scabies in hospitalized patients from long-term care facilities. *J Clin Med Res.* 2011;3:72–7.
38. Hu M, Scheffel J, Elieh-Ali-Komi D, Maurer M, Hawro T, Metz M. An update on mechanisms of pruritus and their potential treatment in primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Exp Med.* 2023;23:4177–97.
39. Roh YS, Choi J, Sutaria N, Kwatra SG. Itch: Epidemiology, clinical presentation, and diagnostic workup. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:1–14.
40. Deng J, Parthasarathy V, Adawi W, Bordeaux Z, Sutaria N, Gami A, et al. Risk of hematologic cancer in patients with undifferentiated pruritus. *JAMA Dermatol.* 2022;158:791–5.
41. Fett N, Haynes K, Probert KJ, Margolis DJ. Predictors of malignancy development in patients with chronic pruritus. *J Dermatol Sci.* 2016;82:123–8.
42. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatologic Ther.* 2010;23:590–6.
43. Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zyllicz Z, Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol.* 2015;95:261–5.
44. Santoni M, Conti A, Andrikou K, Bittoni A, Lanese A, Pistelli M, et al. Risk of pruritus in cancer patients treated with biological therapies: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:206–19.
45. Vieira DS, Zambenedetti MR, Requião L, Borghetti IA, Luna LKS, Santos AOD, et al. Epidemiological profile of Zika, Dengue and Chikungunya virus infections identified by medical and molecular evaluations in Rondonia. Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:e40.
46. Afifi Y, Aubin F, Puzenat E, Degouy A, Aubrion D, Hassam B, et al. Pruritus sine materia: a prospective study of 95 patients. *Rev Med Interne.* 2004;25:490–3.
47. Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Millon L, Humbert P. Cutaneous manifestations of human toxocariasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1031–42.
48. Auyeung KL, Kim BS. Emerging concepts in neuropathic and neurogenic itch. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131:561–6.
49. Oaklander AL. Neuropathic itch. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:87–92.
50. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:469–506.
51. Andrade A, Kuah CY, Martin-Lopez JE, Chua S, Shpadaruk V, Sanclemente G, et al. Interventions for chronic pruritus of unknown origin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD013128.
52. Rajagopalan M, Saraswat A, Godse K, Shankar DS, Kandhari S, Shenoj SD, et al. Diagnosis and management of chronic pruritus: an expert consensus review. *Indian J Dermatol.* 2017;62:7–17.
53. Erickson S, Nahmias Z, Rosman IS, Kim BS. Immunomodulating agents as antipruritics. *Dermatol Clin.* 2018;36:325–34.
54. Yang Y, Zhao W, Yang N, Cui S, Jin H, Li L. Associations between bullous pemphigoid and hematological diseases: literature review on mechanistic connections and possible treatments. *Front Immunol.* 2023;14:1155181.
55. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev.* 2015;14:438–45.
56. Lucas-Truyols S, Rodrigo-Nicolás B, Lloret-Ruiz C, Quecedo-Estébanez E. Eosinophilic dermatosis of hematologic malignancy. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:e39–44.
57. Pereira MP, Ständer S. Therapy for pruritus in the elderly: a review of treatment developments. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19:443–50.
58. Gurnani P, Miloh T, Chandar J, Landau DA, Hajjar F, Yosipovitch G. Systemic causes of non-dermatologic chronic pruritus in the pediatric population and their management: an unexplored area. *Pediatr Dermatol.* 2021;38:1051–60.
59. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2023;98:656–77.
60. Elmariah SB, Lerner EA. Topical therapies for pruritus. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30:118–26.

61. Draelos ZD. Use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in thin and sensitive skin areas. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:985–94.
62. Fourzali KM, Yosipovitch G. Management of itch in the elderly: a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9:639–53.
63. Criado PR, Pincelli TP, Criado RFJ. Dupilumab as a useful treatment option for prurigo nodularis in an elderly patient with atopic diathesis. *Int J Dermatol.* 2020;59:e358–61.
64. Sofen H, Bissonnette R, Yosipovitch G, Silverberg JI, Tying S, Loo WJ, et al. Efficacy and safety of vixarelimab, a human monoclonal oncostatin M receptor β antibody, in moderate-to-severe prurigo nodularis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *EClinicalMedicine.* 2023;57:101826.
65. Criado PR, Lorenzini D, Miot HA, Bueno-Filho R, Carneiro FRO, Ianhez M. New small molecules in dermatology: for the autoimmunity, inflammation and beyond. *Inflamm Res.* 2023;72:1257–74.
66. Han Y, Woo YR, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Itch and Janus kinase inhibitors. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv00869.
67. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Efficacy of abrocitinib for reducing pruritus in adults with prurigo nodularis and chronic pruritus of unknown origin. [Acesso em 25 out. 2023]. Disponível em: <<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05038982>>.
68. Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, Jin A, Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK. Chronic pruritus responding to dupilumab—a case series. *Medicines (Basel).* 2019;6:72.
69. Jeon J, Wang F, Badic A, Kim BS. Treatment of patients with chronic pruritus of unknown origin with dupilumab. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:1754–7.
70. Shirolkar P, Mishra SK. Role of TRP ion channels in pruritus. *Neurosci Lett.* 2022;768:136379.



REVISÃO

Novas informações sobre piroptose no pênfigo: da estrutura celular ao direcionamento terapêutico ☆,☆☆



Jiazhen Chen ^{a,b}, Zezhi He ^{a,b}, Xiangnong Dai ^{a,b}, Sifan Lin ^{a,b}, Jiahui Liu ^{a,b}
e Xingdong Ye ^{a,b,*}

^a Guangzhou Dermatology Hospital, Guangzhou, Guangdong, China

^b Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

Recebido em 20 de maio de 2024; aceito em 28 de julho de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Inflamação;
Morte celular;
Pênfigo;
Piroptose

Resumo

Fundamentos: O pênfigo é doença bolhosa autoimune em que os autoanticorpos têm como alvo os antígenos desmogleína (Dsg) nos queratinócitos, desencadeando a via p38 MAPK, internalização de Dsg, dissolução desmossômica e apoptose dos queratinócitos, essencial para a formação de bolhas. Pesquisas recentes indicam que a piroptose dos queratinócitos pode exacerbar a acantólise e retardar a cicatrização de feridas. Os tratamentos atuais, incluindo corticosteroides e imunossupressores, são eficazes, mas têm efeitos colaterais significativos, como demora na cicatrização das feridas e aumento do risco de infecção. Entender esses processos inflamatórios é crucial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para o pênfigo.

Métodos: Realizou-se revisão abrangente da literatura, analisando achados recentes sobre a regulação positiva de proteínas relacionadas à piroptose no pênfigo.

Resultados: Os achados do presente estudo destacam regulação positiva significativa de proteínas relacionadas à piroptose, que desempenham papel crucial na resposta inflamatória e na formação das bolhas características do pênfigo. Proteínas-chave como as citocinas IL-1β, IL-18, High Mobility Group Box-1 (HMGB1) e Parkin, juntamente com receptores semelhantes a NOD e receptores P2X7, foram identificadas como essenciais para facilitar a piroptose. O estudo também discute potenciais abordagens terapêuticas visando essas proteínas para modular o desenvolvimento da doença de forma eficaz.

Limitações do estudo: Este estudo teve como objetivo investigar o papel da piroptose na patogênese do pênfigo, concentrando-se em seu potencial como novo alvo terapêutico.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.07.015>

☆ Como citar este artigo: Chen J, He Z, Dai X, Lin S, Liu J, Ye X. New insights into pyroptosis in pemphigus: from cellular structure to therapeutic targeting. An Bras Dermatol. 2025;100:520–6.

☆☆ Trabalho realizado no Guangzhou Dermatology Hospital, Guangzhou, Guangdong, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: yxingdong@qq.com (X. Ye).

Conclusões: A piroptose contribui significativamente para a patogênese do pênfigo e representa alvo promissor para terapia. Visar moléculas específicas envolvidas na via da piroptose oferece potencial para desenvolver tratamentos mais precisos e menos tóxicos, possibilitando a mudança das terapias tradicionais para estratégias terapêuticas direcionadas.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A piroptose é um tipo de morte celular programada que ocorre em ambiente altamente inflamatório, caracterizada por lise celular, edema, criação de poros na membrana celular e liberação de conteúdo celular e mediadores pró-inflamatórios, todos os quais levam à morte celular. A piroptose difere fundamentalmente da apoptose e necrose na forma e no mecanismo celular, e está envolvida em uma variedade de processos biológicos, incluindo defesa imunológica, resposta inflamatória e progressão da doença. O papel da acantólise no pênfigo atraiu recentemente muito interesse de pesquisa.

Pênfigo é doença bolhosa autoimune da pele caracterizada pela falta de fixação entre os queratinócitos (QCs) da epiderme ou da mucosa, resultando na formação de bolhas. Autoanticorpos patogênicos contra o antígeno desmogleína (Dsg) ativam diversas vias de sinalização, que contribuem para o desenvolvimento da doença. A patogênese do pênfigo é atualmente baseada em quatro teorias: a hipótese de compensação da Dsg,¹ a hipótese de impedimento estérico,² a teoria multipatogênica/teoria de múltiplos *hits*; e a teoria da lise apoptótica.³ Os autoanticorpos têm como alvo específico moléculas de adesão entre QCs epidérmicos e mucosos, como Dsg1 e Dsg3, causando disjunção celular e formação de bolhas. Além dos efeitos mediados por anticorpos, o pênfigo causa alterações na transdução de sinal intracelular, como resposta ao estresse do retículo endoplasmático,⁴ recombinação citoesquelética,⁵ liberação de mediadores inflamatórios,⁶ e apoptose,⁷ e piroptose.⁸

É essencial entender as implicações clínicas da piroptose no pênfigo. Clinicamente, os pacientes com pênfigo apresentam lesões erosivas com maior dificuldade de cicatrização em comparação à pele normal, e essas erosões são propensas a infecções bacterianas ou virais. Investigar se a piroptose desempenha papel significativo nessas manifestações clínicas é crucial. A piroptose, por meio da liberação de mediadores pró-inflamatórios, pode exacerbar o ambiente inflamatório, levando ao retardo na cicatrização e ao aumento da suscetibilidade a infecções em pacientes com pênfigo. Entender a contribuição da piroptose para esses aspectos clínicos pode ajudar no desenvolvimento de terapias direcionadas que facilitem a cicatrização de feridas e reduzam as taxas de infecção, melhorando assim o tratamento geral do pênfigo. Este estudo resume os desenvolvimentos científicos sobre a piroptose no pênfigo.

Modo de ativação da piroptose

A piroptose é causada pela ativação de inflamossomos por meio de duas vias principais: clássica e não clássica.^{9,10} Os receptores *Toll-Like* (TLR) ou *Nod-Like* (NLR) na superfície celular reconhecem padrões moleculares patogênicos ou relacionados a lesões, o que ativa a cascata piroptótica

na via clássica. Como resultado, é gerado o inflamossomo que é um complexo proteico que ativa o precursor pró-Caspase-1 quando reconhece a presença de um patógeno ou dano celular. A ativação da Caspase-1 causa a clivagem da proteína Gasdermin-D (GSDMD), resultando na formação de GSDMD-N. GSDMD-N então causa poros na membrana celular, resultando em alterações na pressão osmótica, edema celular e, por fim, ruptura da membrana.¹¹ A Caspase-1 promove a produção e liberação de citocinas inflamatórias IL-1 β e IL-18, desencadeando a resposta inflamatória.

Componentes bacterianos, como lipopolissacarídeos (LPS), podem ativar Caspase-4/5/11 por meio de um método não tradicional.¹² Caspases 4, 5 e 11 ativam o canal Pannexin-1, que propicia que a célula libere ATP no espaço extracelular. Isso ativa o canal P2X7 na membrana celular, fazendo com que se desenvolvam poros na membrana e o processo de piroptose comece. A Pannexin-1 ativada estimula o inflamossomo NLRP3 ao liberar íons de potássio, resultando na criação e liberação de IL-1 β e IL-18. Esse processo completa a liberação de fatores inflamatórios, acelerando o avanço da inflamação.¹³

Expressão de proteína relacionada à piroptose no pênfigo

Proteína secretora: citocina

As moléculas pró-inflamatórias da família IL-1, IL-1 β e IL-18 desempenham papel crucial na piroptose (mostrado na parte esquerda da fig. 1). Pesquisas indicam que pacientes com pênfigo ativo não tratado têm altos níveis de IL-1 β no soro e tecidos,^{14–16} mas pacientes em remissão têm níveis baixos. A expressão aumentada de IL-1 β pode contribuir diretamente para o processo de inflamação e lesões no pênfigo. Os níveis de IL-1 β lacrimal em pacientes com pênfigo estavam substancialmente elevados em comparação com aqueles de controles saudáveis, como determinado por Feng J et al. em lágrimas de pacientes com pênfigo.¹⁷ Huang et al. utilizaram tecnologia de *microarray*, enriquecimento GO e análise da via KEGG para mostrar que genes relacionados à infiltração de monócitos eram altamente expressos em lesões de pele de pacientes com pênfigo, com densa infiltração de neutrófilos, alta expressão da via de sinalização IL-17 em lesões de pele e monócitos de sangue periférico, e os monócitos de sangue periférico responderam acentuadamente à IL-1.¹⁸ A IL-1 é indutor potente de IL-17, que por sua vez recruta células da medula óssea que secretam IL-1,¹⁹ o que implica que pode haver um ciclo de retroalimentação positivo no pênfigo, com a IL-1 amplificando a inflamação do pênfigo por meio de vias de sinalização relacionadas à IL-17. Hebert et al. descobriram expressão significativamente elevada de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias

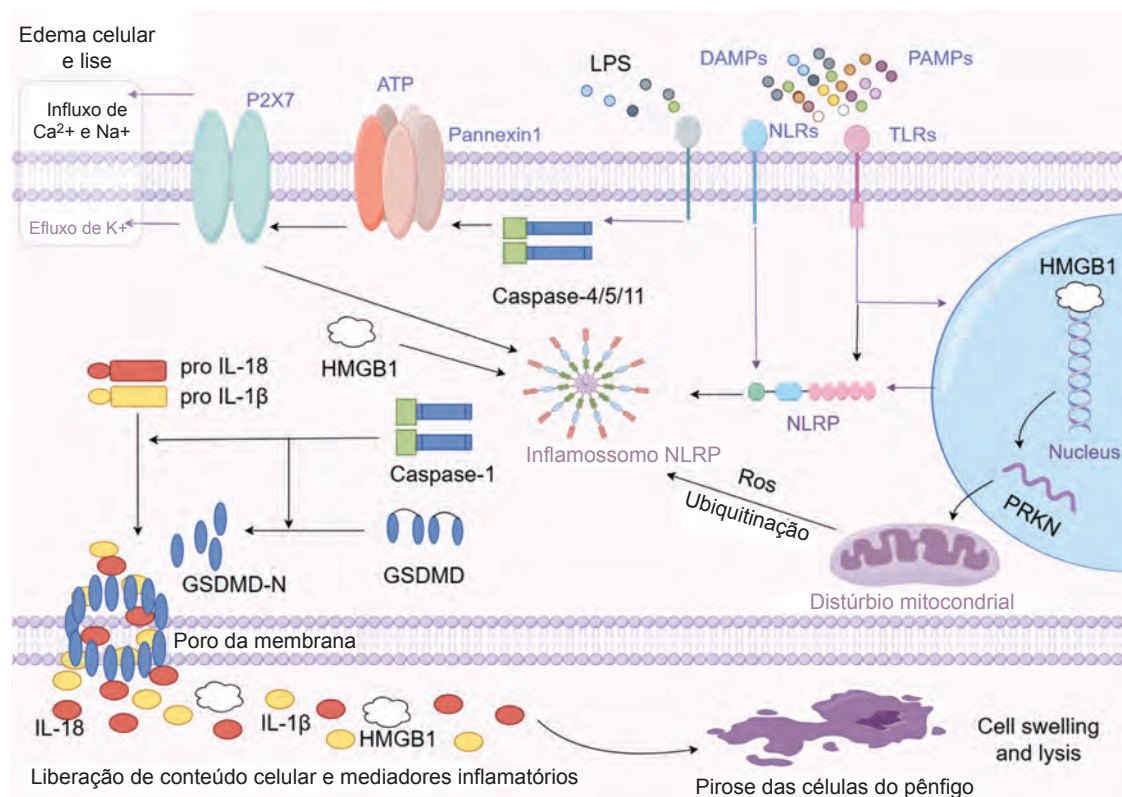


Figura 1 DAMPs e PAMPs são “padrões moleculares associados a lesões” e “padrões moleculares associados a patógenos”, respectivamente, que são identificados por receptores de reconhecimento de padrões em células, como TLRs (*Toll-Like Receptors*) e NLRs (*NOD-Like Receptors*), para desencadear e disseminar uma resposta imune. Inflamossomos são complexos multiproteicos que incluem proteínas NLRP e são essenciais para a imunidade inata e a ativação de respostas inflamatórias. Enzimas conhecidas como caspases são proteases que são cruciais em respostas inflamatórias e morte celular programada. Caspase-1 e caspase-4/5/11 são mostradas na imagem; elas ativam inflamossomos e clivam citocinas pró-inflamatórias. GSDMD (gasdermina-D): Após a clivagem pela caspase-1, GSDMD-N forma poros na membrana celular, levando à liberação do conteúdo celular, incluindo IL-1β, IL-18 e HMGB1. Após estimulação por ATP extracelular, o receptor P2X7 abre e permite o fluxo dos íons, alterando as concentrações intracelulares. Essa mudança iônica estimula a abertura dos canais Pannexin1, facilitando a liberação de ATP e outros mediadores inflamatórios. Essa liberação de ATP e fluxo de íons através dos canais P2X7 e Pannexin1 é etapa fundamental na ativação do inflamossomo, levando à piroptose.

IL-1β, IL-23p19 e IL-12p35 em células B autorreativas de pacientes com pênfigo usando reação em cadeia de polimerase quantitativa.²⁰ Em um estudo de Narbutt et al., foi observado que citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, TNF-α e IL-6) eram mais expressas em células incubadas com anti-corpos de pênfigo de pacientes em remissão, em remissão e saudáveis.²¹ Feliciani et al. criaram um modelo de *knockout* do gene IL-1 em camundongo e injetaram anticorpos de pênfigo. Eles descobriram que animais com produção reduzida de IL-1β tiveram menor incidência de pênfigo do que o grupo controle. Isso sugere que a IL-1β promove a ocorrência ou o desenvolvimento de pênfigo. Animais *knockout* para IL-1 exibiram acantólise, indicando que a IL-1 pode não estar envolvida na fase inicial do pênfigo, mas sim na expansão da inflamação e produção de lesão.²² Em um estudo de Kailash C et al.,²³ os níveis séricos do antagonista do receptor de IL-1 (Ra) aumentaram em pacientes com pênfigo em remissão. Isso sugere que IL-1 Ra pode inibir o efeito inflamatório de IL-1β e aliviar a doença. Os inibidores de IL-1 também podem ser eficazes no tratamento do pênfigo.

Proteínas estruturais e moléculas de sinalização: HMGB1

High Mobility Group Box-1 (HMGB1) é proteína de ligação à cromatina não histona encontrada nos núcleos de todas as células de mamíferos e desempenha múltiplas funções biológicas, incluindo regular a estrutura e a função do DNA dentro da célula e atuar como molécula de sinalização pró-inflamatória fora da célula. Na célula, a HMGB1 participa da replicação, reparo, transcrição e remodelação da cromatina do DNA. Quando as células são danificadas ou estão inflamadas, a HMGB1 pode ser liberada fora da célula, atuando como molécula de sinalização extracelular envolvida na inflamação, reparo de tecidos e regulação imunológica. A liberação de HMGB1 é considerada marcador importante de dano e morte celular, e tem a capacidade de ativar o sistema imunológico, induzir e aumentar a resposta inflamatória. A piroptose causa a liberação de conteúdo celular, incluindo HMGB1, que ativa o inflamossomo, levando à produção e liberação de fatores inflamatórios como IL-1β e IL-18. Por outro lado, a HMGB1 pode ativar células imunes

e direcionar o desenvolvimento de resposta imune ligando-se a uma variedade de receptores, incluindo o receptor RAGE (receptor para produtos finais de glicação avançada) e TLRs (mostrado na parte direita da fig. 1). Esse efeito promove a formação e progressão da inflamação durante a piroptose.^{24,25} Li et al. investigaram os níveis séricos de HMGB1, bem como a expressão tecidual de HMGB1 e seu receptor RAGE em pacientes com pênfigo. Eles descobriram que os níveis séricos de HMGB1 eram significativamente maiores em pacientes com pênfigo do que em pacientes com penfigoide bolhoso e populações controle saudáveis, e os níveis séricos de HMGB1 eram significativamente maiores em pacientes com pênfigo antes do tratamento do que após o tratamento. HMGB1 é abundante no citoplasma de células epidérmicas de pacientes com pênfigo, enquanto a expressão de HMGB1 na pele saudável e no penfigoide bolhoso é quase inteiramente confinada ao núcleo.²⁶ A alteração no nível de HMGB1 está intimamente relacionada à atividade da doença e à resposta ao tratamento, o que implica que HMGB1 pode ser parte importante do mecanismo patológico do pênfigo, e pode ser tanto biomarcador de atividade da doença quanto indicador do resultado do tratamento.

Proteínas funcionais relacionadas à mitocôndria: Parkin

Parkin, codificada pelo gene *PRKN*, é expressa tanto no citoplasma quanto no núcleo e desempenha papel na degradação de proteínas e na manutenção da função mitocondrial. *Parkin* regula a autofagia, o que ajuda a manter a homeostase mitocondrial. Mitocôndrias disfuncionais podem produzir padrões moleculares associados a danos (DAMPs, do inglês *damage-associated molecular patterns*) e espécies reativas de oxigênio (EROs), que são conhecidas por ativar o inflamossomo e causar piroptose. Mutações ou disfunções do *PRKN* predis põem à inflamação e criam ambientes pirogênicos. As proteínas *parkin*, por outro lado, estão envolvidas na regulação da degradação de proteínas em células através do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS, do inglês *ubiquitin-proteasome system*) e da via da autofagia (mostrado na parte direita da fig. 1). A proteína *parkin* pode ubiquitinar uma variedade de substratos, reconhecendo e promovendo a degradação de proteínas acentuadamente danificadas ou sobreacumuladas, influenciando assim as vias de sinalização inflamatória.^{27,28} Bumiller-Bini et al. usaram hibridização de *microarray* e regressão logística multivariada para estudar sistematicamente as frequências de alelos e genótipos que codificam todas as 12 cascatas de morte de células maduras em 227 pacientes com pênfigo foliáceo e 194 controles. Foi descoberto que o gene da morte celular pirogênica *PRKN* é fator de proteção para o pênfigo foliáceo.²⁹ Isso sugere que o gene *PRKN* pode desempenhar papel protetor em pacientes com pênfigo, pois sua função normal promove a saúde mitocondrial, reduz a resposta inflamatória e inibe o processo de morte por combustão. Essa descoberta lança nova luz sobre a patogênese do pênfigo.

Proteínas com funções na resposta e modulação da inflamação: NLR

Os receptores do tipo domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos (receptores *NOD-like*, também conhecidos

como NLR) são um grupo de proteínas com mais de 20 subtipos, incluindo NOD1, NOD2, NLRP1, NLRP3 e NLRC4 (também conhecidos como IPAF), que são receptores de reconhecimento de padrões intracelulares (PRRs, do inglês *pattern recognition receptors*). Esses receptores ativam respostas inflamatórias e vias de morte celular em mecanismos de defesa do hospedeiro, reconhecendo moléculas endógenas, bactérias, vírus e corpos estranhos tóxicos no citoplasma.^{30,31} Além disso, o NLR pode interagir com outras proteínas de sinalização para formar um inflamossomo, que ativa vias de sinalização inflamatórias a jusante. Os corpos inflamatórios da família de proteínas NLR ativam a caspase, resultando na maturação de substratos da caspase-1, como IL-1 β e IL-18, que iniciam respostas imunes e inflamatórias. Shamsabadi et al. usaram a reação em cadeia de polimerase em tempo real para descobrir que os níveis de mRNA de NLRP1 e IPAF em pacientes com pênfigo ativo eram significativamente maiores do que em controles saudáveis.¹⁵ A regulação positiva de NLRP1 e IPAF em pacientes com pênfigo pode indicar a ativação excessiva desses agentes inflamatórios (mostrado na parte central da fig. 1). Mediadores inflamatórios como IL-1 β e IL-18 também podem contribuir para a inflamação e lesões da pele. Esses achados indicam que a família de proteínas NLR, que está relacionada à piroptose, pode desempenhar papel importante na patogênese do pênfigo.

Proteína de canal de membrana: P2XR

O receptor de proteína P2X do canal de membrana (P2XR) é uma classe de receptores de canal iônico composta por sete subtipos, P2X1–P2X7, que pertencem ao canal iônico dependente de ATP na superfície celular. O ATP extracelular ativa esses receptores, fazendo com que íons de cálcio (Ca²⁺) e de sódio (Na⁺) entrem na célula e íons de potássio (K⁺) saiam. Os receptores P2X estão mais intimamente relacionados à piroptose. A ativação sustentada do P2X7 causa liberação de ATP extracelular, efluxo de íons K⁺, ativação do inflamossomo e ativação da caspase-1, que promove a secreção de IL-1 β e IL-18. Além disso, a ativação do receptor P2X7 aumenta a permeabilidade da membrana e promove a liberação de conteúdo celular, como fatores pró-inflamatórios^{32,33} (mostrado na parte superior da fig. 1). Esses fatores podem causar ou exacerbar a piroptose. Malheiros et al. compararam os perfis de expressão gênica de todo o genoma de células T CD4⁺ periféricas entre diferentes subgrupos de pacientes com pênfigo foliáceo e indivíduos saudáveis, descobrindo que o gene *P2XR* era altamente expresso em pacientes com pênfigo não tratado.³⁴ Também é proposto que os receptores ATP e P2X desempenham papéis importantes na inflamação tecidual e na piroptose celular no pênfigo.

Relação entre piroptose e acantólise

A relação entre piroptose e acantólise pode girar principalmente em torno da resposta inflamatória desencadeada pela piroptose e seu impacto prejudicial na integridade do tecido cutâneo. Piroptose é forma de morte celular programada que envolve ativação do inflamossomo, formação de poros e subsequente lise celular. Está associada a várias condições

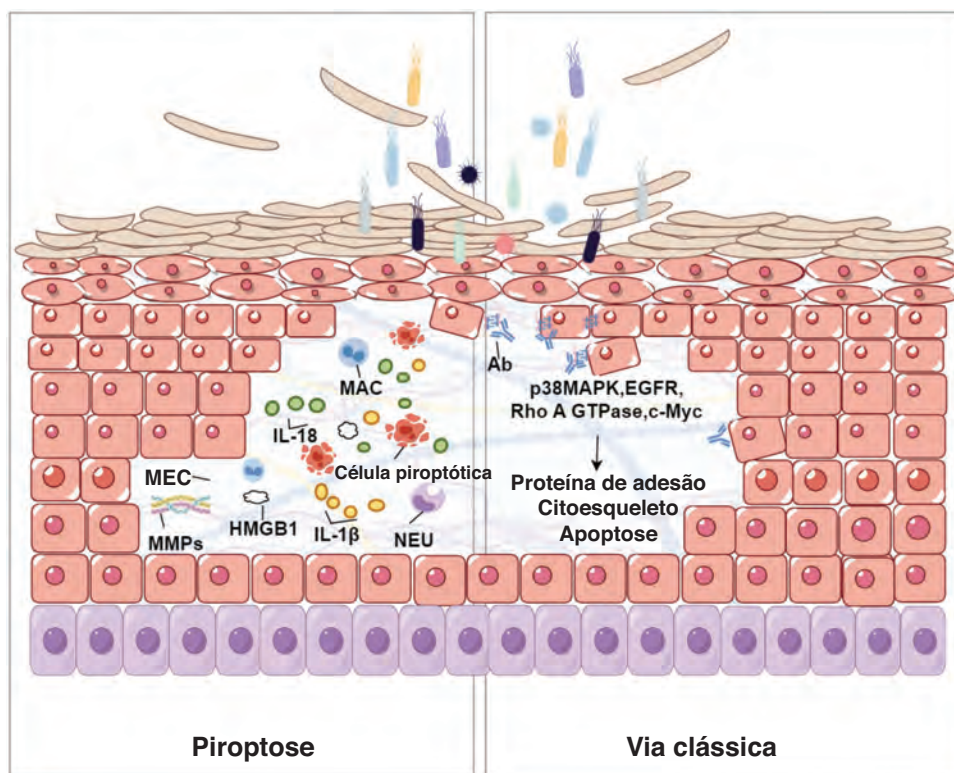


Figura 2 Relação entre piroptose e acantólise na epiderme. Células piroptóticas, caracterizadas pela formação de poros mediados por gasdermina, liberam citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-18. Essas citocinas atraem neutrófilos (NEU) e macrófagos (MAC), acentuando o ambiente inflamatório. O estresse oxidativo resultante e a produção de metaloproteínases da matriz (MMPs) podem degradar a matriz extracelular (MEC), enfraquecendo a integridade estrutural da epiderme e levando ao destacamento de queratinócitos, um processo conhecido como acantólise. Essa figura ilustra a interação complexa entre morte celular, inflamação e ruptura do tecido na patogênese de lesões bolhosas na pele. A parte direita da figura mostra a via clássica da acantólise no pênfigo. A interação bacteriana desencadeia a produção de anticorpos, ativando moléculas de sinalização (p38 MAPK, EGFR, Rho A GTPase, c-Myc), que afetam o citoesqueleto e as proteínas de adesão, levando ao destacamento celular e à apoptose.

inflamatórias e autoimunes. Acantólise significa perda de adesão entre os queratinócitos na epiderme, produzindo lesões bolhosas. Durante a piroptose, as proteínas gasdermin formam poros na membrana celular, causando edema e ruptura celular. Esse processo desencadeia a liberação de quantidades substanciais de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-18, promovendo ambiente inflamatório que pode agravar as lesões da pele. Essas citocinas promovem várias respostas imunológicas, incluindo a migração de leucócitos e a produção de outros mediadores inflamatórios, que podem agravar ainda mais a acantólise³⁵ (fig. 2). A piroptose é comumente ativada em resposta a patógenos intracelulares, resultando em inflamação da pele. Nesse processo, o estresse oxidativo induz disfunção mitocondrial e a geração de EROs, que exacerbam o dano celular e a inflamação. Além disso, o óxido nítrico (ON) liberado durante a piroptose aumenta a produção de metaloproteínases da matriz (MMPs, do inglês *matrix metalloproteinases*) e citocinas inflamatórias, interrompendo a integridade da matriz extracelular (MEC) e levando a lesões cutâneas.³⁶⁻³⁸ Em doenças inflamatórias crônicas da pele, como eczema, dermatite seborreica ou psoríase, a exacerbação dos sintomas pode ser atribuída às citocinas pró-inflamatórias liberadas durante a piroptose.^{35,39,40} A inflamação persistente compromete a integridade estrutural da pele, tornando-a mais suscetível

vel a alterações acantolíticas. Níveis elevados de citocinas inflamatórias, incluindo IL-18 e IL-1 β , foram documentados em várias doenças da pele, sugerindo seu papel potencial na relação da piroptose com a acantólise. Essas fontes fornecem uma compreensão abrangente de como a piroptose contribui para a patogênese da acantólise ao liberar mediadores inflamatórios, causando estresse oxidativo e resultando em lesão tecidual. Essas informações oferecem conhecimentos valiosos sobre potenciais alvos terapêuticos para tratar doenças de pele relacionadas a esses processos.

Tratando pênfigo com alvos relacionados à piroptose

Explorar o papel da piroptose na patogênese do pênfigo e suas implicações terapêuticas requer análise mais aprofundada da ativação da caspase e como os inibidores da caspase, particularmente aqueles que têm como alvo a caspase-1, podem ajudar a tratar a doença. Classicamente, os autoanticorpos que interrompem a adesão dos queratinócitos causam acantólise e bolhas no pênfigo. Um estudo recente revela que os processos de morte celular, notadamente a piroptose, contribuem para sua patogênese. A piroptose é desencadeada por membros da família caspase, como caspase-1, caspase-4, caspase-5 e caspase-11, que

reconhecem patógenos intracelulares ou padrões moleculares relacionados a lesões. Vários estudos em animais, em humanos e em células demonstraram que a ativação da caspase é prejudicial no pênfigo experimental, e os inibidores da pancaspase podem bloquear ou diminuir a acantólise e a formação de bolhas no pênfigo *in vitro* e *in vivo*, respectivamente.^{41–45} Wang et al. usaram a coloração com azul de tripano *in vivo* para avaliar a mortalidade celular e descobriram que YVAD-CHO, um inibidor da caspase-1, poderia diminuir a morte de queratinócitos induzida por PV-IG e a acantólise.⁴⁶ O efeito dos inibidores da caspase-1 específicos para piroptose apoia a importância da piroptose na patogênese do pênfigo e destaca o potencial de usar caspases específicas como alvos no tratamento do pênfigo.

Conclusão e perspectivas

Pênfigo refere-se a uma classe de doenças cutâneas bolhosas autoimunes nas quais a adesão intercelular é perdida em virtude da geração de anticorpos autoimunes. Pesquisas recentes revelaram que a imunidade inata, incluindo o recrutamento de células imunes inatas, a liberação de mediadores inflamatórios e a ativação do sistema de complemento, também desempenham papel significativo no processo patológico do pênfigo. O pênfigo está principalmente ligado à imunidade adaptativa anormal, particularmente autoanticorpos produzidos por células B. Um tipo de morte celular planejada, chamada piroptose, está intimamente ligada à inflamação, resultante do sistema imunológico inato e da ativação do processo inflamatório. No desenvolvimento e progressão do pênfigo, os agentes inflamatórios NLRP, caspase, IL-1 e IL-18, PRKN e P2X são considerados implicados. Ainda são necessárias pesquisas aprofundadas para determinar se a piroptose está ligada à infecção da pele no pênfigo e à erosão refratária. Isso inclui a importância da gasdermina D, a principal proteína da piroptose, sendo expressa no pênfigo e o mecanismo pelo qual moléculas relacionadas à piroptose ativam a piroptose por uma via de sinalização específica. Também não está claro se a piroptose amplia a gama inflamatória do pênfigo. *In vitro* e *in vivo*, inibidores da pancaspase, molécula relacionada à piroptose, previnem ou diminuem a acantólise e o desenvolvimento de bolhas no pênfigo. Também foi demonstrado que os inibidores da caspase-1, uma importante enzima da piroptose, são úteis na prevenção do aparecimento de vesículas; no entanto, mais confirmações experimentais são necessárias. Mais pesquisas são necessárias para determinar o potencial dos antagonistas do receptor de IL-1 no tratamento do pênfigo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Jiazhen Chen: conduziu uma revisão abrangente da literatura, escreveu o rascunho inicial do manuscrito e criou as figuras.

ZeZhi He: criou as figuras e forneceu os recursos necessários.

Xiangnong Dai: contribuiu para a revisão crítica e edição do manuscrito.

Sifan Lin: contribuiu para a revisão crítica e edição do manuscrito.

Jiahui Liu: supervisionou a pesquisa e forneceu os recursos necessários.

Xingdong Ye: concebeu a ideia original e projetou a estrutura do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Todas as figuras no manuscrito foram desenhadas com Figdraw. Os autores agradecem a todos que ajudaram a tornar esta iniciativa uma realidade, especialmente ao Guangzhou Science and Technology Bureau (nº 2023A03J0946). Os autores gostariam de agradecer aos editores por seu monitoramento cuidadoso e aos revisores anônimos por suas avaliações completas e críticas úteis ao presente trabalho. Seu conhecimento e ideias atenciosas melhoraram substancialmente a qualidade e a clareza do presente trabalho, pelo que os autores são gratos.

Referências

1. Sielski L, Baker J, DePasquale MC, Attwood K, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Desmoglein compensation hypothesis fidelity assessment in Pemphigus. *Front Immunol*. 2022;13:969278.
2. Furue M, Kadono T. Pemphigus, a pathomechanism of acantholysis. *Australas J Dermatol*. 2017;58:171–3.
3. Ahmed AR, Carrozzo M, Caux F, Cirillo N, Dmochowski M, Alonso AE, et al. Monopathogenic vs multipathogenic explanations of pemphigus pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2016;25:839–46.
4. Mihailidou C, Katsoulas N, Panagiotou E, Farmaki E, Sklavounou A, Kiaris H, et al. Endoplasmic reticulum stress is associated with the pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2016;25:731–3.
5. Gliem M, Heupel WM, Spindler V, Harms GS, Waschke J. Actin reorganization contributes to loss of cell adhesion in pemphigus vulgaris. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2010;299:C606–13.
6. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Mirzazadeh A, Balighi K, Darabi-Monadi S, Hatami S, et al. Pathogenic and protective roles of cytokines in pemphigus: a systematic review. *Cytokine*. 2020;129:155026.
7. Grando SA, Bystry J, Chernyavsky AI, Frusić-Zlotkin M, Gnadecki R, Lotti R, et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol*. 2009;18:764–70.
8. Bumiller-Bini Hoch V, Schneider L, Pumpe AE, Lüders E, Hundt JE, Boldt ABW. Marked to die-cell death mechanisms for keratinocyte acantholysis in pemphigus diseases. *Life (Basel)*. 2022;12:329.
9. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21:677–87.

10. Gong W, Shi Y, Ren J. Research progresses of molecular mechanism of pyroptosis and its related diseases. *Immunobiology*. 2020;225:151884.
11. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526:660–5.
12. Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, O'Rourke K, Anderson K, Warming S, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*. 2015;526:666–71.
13. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol*. 2017;27:673–84.
14. Huang S, Mao J, Zhou L, Xiong X, Deng Y. The imbalance of gut microbiota and its correlation with plasma inflammatory cytokines in pemphigus vulgaris patients. *Scand J Immunol*. 2019;90:e12799.
15. Shamsabadi RM, Basafa S, Yarahmadi R, Goorani S, Khani M, Kamarehei M, et al. Elevated expression of NLRP1 and IPAF are related to oral pemphigus vulgaris pathogenesis. *Inflammation*. 2015;38:205–8.
16. Rodrigues DBR, Pereira SAL, dos Reis MA, Adad SJ, Caixeta JE, Chiba AM, et al. In situ detection of inflammatory cytokines and apoptosis in pemphigus foliaceus patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:97–100.
17. Abdel Fattah NS, Ebrahim AA, El Okda ES. Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:403–8.
18. Huang ZX, Qu P, Wang KK, Zheng J, Pan M, Zhu HQ. Transcriptomic profiling of pemphigus lesion infiltrating mononuclear cells reveals a distinct local immune microenvironment and novel lncRNA regulators. *J Transl Med*. 2022;20:182.
19. McGinley AM, Sutton CE, Edwards SC, Leane CM, DeCoursey J, Teixeira A, et al. Interleukin-17A serves a priming role in autoimmunity by recruiting IL-1 β -Producing myeloid cells that promote pathogenic T Cells. *Immunity*. 2020;52:342–56, e6.
20. Hébert V, Petit M, Maho-Vaillant M, Golinski ML, Riou G, Derambure, et al. Modifications of the transcriptomic profile of autoreactive B Cells from pemphigus patients after treatment with rituximab or a standard corticosteroid regimen. *Front Immunol*. 2019;10:1794.
21. Narbutt J, Boncela J, Smolarczyk K, Kowalewski C, Wozniak K, Torzecka JD, et al. Pathogenic activity of circulating anti-desmoglein-3 autoantibodies isolated from pemphigus vulgaris patients. *Arch Med Sci*. 2012;2:347–56.
22. Feliciani C, Toto P, Pour SM, Coscione G, Shivji G, Wang B, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1a and tumor necrosis factor- α mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1a and tumor necrosis factor- α are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol*. 2000;114:71–7.
23. Bhol KC, Desai A, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. *Clin Immunol*. 2001;100:172–80.
24. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med*. 2022;54:91–102.
25. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002;418:191–5.
26. Li JY, Lu YH, Zhang LW, Zhou PM, Chen T. Increased serum high mobility group box 1 (HMGB1) concentration and the altered expression of HMGB1 and its receptor advanced glycation end-products in pemphigus. *Ann Dermatol*. 2017;29:121.
27. Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12:9–14.
28. Choong CJ, Mochizuki H. Involvement of Mitochondria in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24:17027.
29. Bumiller-Bini V, Cipolla GA, De Almeida RC, Petzl-Erler ML, Augusto DG, Boldt ABW. Sparking fire under the skin? Answers from the association of complement genes with pemphigus foliaceus. *Front Immunol*. 2018;9:695.
30. Franchi L, Warner N, Viani K, Nuñez G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunol Rev*. 2009;227:106–28.
31. Kodi T, Sankhe R, Gopinathan A, Nandakumar K, Kishore A. New insights on NLRP3 inflammasome: mechanisms of activation, inhibition, and epigenetic regulation. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2024;19:7.
32. Schmid R, Evans RJ. ATP-Gated P2X receptor channels: molecular insights into functional roles. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:43–62.
33. Oken AC, Krishnamurthy I, Savage JC, Lisi NE, Godsey MH, Mansoor SE. Molecular pharmacology of P2X receptors: exploring druggable domains revealed by structural biology. *Front Pharmacol*. 2022;13:925880.
34. Malheiros D, Panepucci RA, Roselino AM, Araújo AG, Zago MA, Petzl-Erler ML. Genome-wide gene expression profiling reveals unsuspected molecular alterations in pemphigus foliaceus. *Immunology*. 2014;143:381–95.
35. Pan Y, Cai W, Huang J, Cheng A, Wang M, Yin Z, et al. Pyroptosis in development, inflammation and disease. *Front Immunol*. 2022;13:991044.
36. Chai R, Li Y, Shui L, Ni L, Zhang A. The role of pyroptosis in inflammatory diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1173235.
37. Lee HS, Kim WJ. The role of matrix metalloproteinase in inflammation with a focus on infectious diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23:10546.
38. He J, Qin M, Chen Y, Hu Z, Xie F, Ye L, et al. Epigenetic regulation of matrix metalloproteinases in inflammatory diseases: a narrative review. *Cell Biosci*. 2020;10:86.
39. Calabrese L, Fiocco Z, Mellett M, Aoki R, Rubegni P, French LE, et al. Role of the NLRP1 inflammasome in skin cancer and inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*. 2024;190:305–15.
40. Li Y, He Y, Yang F, Liang R, Xu W, Li Y, et al. Gasdermin E-mediated keratinocyte pyroptosis participates in the pathogenesis of psoriasis by promoting skin inflammation. *Br J Dermatol*. 2024;191:385–96.
41. Huda S, Chau B, Chen C, Somal H, Chowdhury N, Cirillo N. Caspase inhibition as a possible therapeutic strategy for pemphigus vulgaris: a systematic review of current evidence. *Biology (Basel)*. 2022;11:314.
42. Pacheco-Tovar D, López-Luna A, Herrera-Esparza R, Avalos-Díaz E. The caspase pathway as a possible therapeutic target in experimental pemphigus. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:563091.
43. Gil MP, Modol T, España A, López-Zabalza MJ. Inhibition of FAK prevents blister formation in the neonatal mouse model of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2012;21:254–9.
44. Pretel M, España A, Marquina M, Pelacho B, López-Picazo JM, López-Zabalza MJ. An imbalance in Akt/mTOR is involved in the apoptotic and acantholytic processes in a mouse model of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2009;18:771–80.
45. Luyet C, Schulze K, Sayar BS, Howald D, Müller EJ, Galichet A. Preclinical studies identify non-apoptotic low-level caspase-3 as therapeutic target in pemphigus vulgaris. *PLoS One*. 2015;10:e0119809.
46. Wang X, Brégégère F, Frušić-Zlotkin M, Feinmesser M, Michel B, Milner Y. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. *Apoptosis*. 2004;9:131–43.



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



ARTIGO ESPECIAL

Anais Brasileiros de Dermatologia: quem escreveu essa história centenária? ☆, ☆, ☆



Helena Cargnelutti Grimaldi ^a e Sandro da Silva Camargo ^{b,*}

^a Clínica Privada, Bagé, RS, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Computação Aplicada, Universidade Federal do Pampa, Bagé, RS, Brasil

Recebido em 8 de janeiro de 2025; aceito em 11 de fevereiro de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Autoria;
Bibliometria;
Comunicação e
divulgação científica;
Publicação periódica

Resumo Os Anais Brasileiros de Dermatologia (ABD), publicação oficial da Sociedade Brasileira de Dermatologia, são publicados desde 1925. Os ABD são considerados o periódico dermatológico mais influente da América Latina. Em 2025, o periódico apresenta um marco significativo, celebrando um século de história. Ao longo desse tempo, publicou 99 volumes e 6.299 contribuições de mais de 10.800 autores. Para analisar a trajetória do periódico, este estudo emprega abordagem de pesquisa aplicada caracterizada por objetivos descritivos e natureza quantitativa. Esta pesquisa foi baseada em procedimento documental que abrangeu todas as contribuições já publicadas no periódico. O principal objetivo do estudo foi identificar os autores mais proeminentes que contribuíram para o periódico e mapear as maiores comunidades de coautoria. Espera-se que esta pesquisa sirva como reconhecimento formal dos pesquisadores que escreveram a história dos ABD.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Os Anais Brasileiros de Dermatologia (ABD) são uma publicação científica autorizada e endossada pela Sociedade

Brasileira de Dermatologia. Os ABD se destacam como um dos principais periódicos especializados na área de Dermatologia, conquistando reconhecimento não apenas no Brasil, mas também em escala internacional.¹ Criado em 1925, o periódico se manteve firme em seu compromisso de disseminar o conhecimento científico e promover o progresso da Dermatologia. Abrangendo uma gama diversificada de tópicos sobre a saúde da pele, cabelo e unhas, os ABD continuam a ser recurso essencial para o avanço da compreensão da ciência dermatológica. Alcançar o marco de um século de contribuições estimula a reflexão sobre o passado e o reconhecimento dos pesquisadores que ajudaram a escrever essa história de sucesso. Além disso, com 99 volumes publicados, o periódico registra a evolução da Dermatologia no Brasil.

Analisar a história de um periódico em marcos significativos é prática comum na literatura. O *Journal of Dental*

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.02.001>

☆ Como citar este artigo: Grimaldi HC, Camargo SS. Anais Brasileiros de Dermatologia: who wrote this century-old history? An Bras Dermatol. 2025;100:527–38.

☆☆ Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Computação Aplicada, Universidade Federal do Pampa, Bagé, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: sandrocamargo@unipampa.edu.br (S.S. Camargo).

Research passou por análise bibliométrica cobrindo seus 100 anos de história e o estudo identificou os 100 artigos mais citados desse período. Os achados destacam o amplo impacto do periódico e revelam mudanças nos padrões de citação e prioridades de pesquisa ao longo do último século.² Do mesmo modo, o *Journal of Prosthetic Dentistry* foi submetido a análise bibliométrica abrangente para examinar suas características ao longo de um período de 50 anos, de 1970 a 2019. Dos 11.989 registros recuperados, 10.638 (92,9%) foram incluídos na análise.³ Da mesma maneira, durante seus 20 anos de história, o periódico *Centro de Ciências da Economia e Informática* (CCEI) foi analisado, o que inclui todos os 420 artigos publicados. O estudo identificou os autores mais influentes e suas comunidades de pesquisa associadas.⁴ De maneira análoga, o periódico *Arquivos Catarinenses de Medicina* foi analisado, abrangendo todos os 1.173 artigos publicados desde seu início, há 65 anos. O estudo identificou os autores mais proeminentes e suas principais comunidades de pesquisa.⁵ Para avaliar o *status* atual e as tendências de pesquisa em diagnóstico de cárie, 816 documentos publicados entre 2013 e 2021 foram analisados no banco de dados Web of Science Core Collection. O estudo teve como objetivo realizar análise bibliométrica para identificar pesquisadores, organizações, países ou regiões contribuintes e periódicos, bem como examinar co-ocorrência de palavras-chave e redes de coautoria.⁶

Paralelamente, outros estudos usam a Análise de Redes Sociais (SNA, do inglês *Social Network Analysis*) para obter visão mais profunda sobre a estrutura de colaboração entre os autores. Na educação médica, reconhece-se que a SNA é subutilizada. Entretanto, argumenta-se que o método tem potencial significante, oferecendo informações valiosas que podem aprimorar as experiências e os resultados de médicos em treinamento e educadores, beneficiando, em última análise, os pacientes.⁷ A SNA também foi empregada para detectar as redes de coautoria e o mapa científico dos resultados de pesquisa em ensino clínico e educação médica. A pesquisa examinou 1.229 publicações sobre ensino clínico abrangendo um período de 40 anos, de 1980 a 2018.⁸

Os ABD têm sido objeto de estudos envolvendo métricas de importância, mas os estudos se concentraram em indicadores de impacto de periódicos, sem abordar aspectos relacionados às métricas de autores. Foi feita análise da trajetória dos ABD ao longo de uma década, de 2013 a 2022, e comparados os principais índices bibliométricos com os de periódicos médicos dermatológicos brasileiros e internacionais.⁹ Anteriormente, foram investigadas as tendências dos principais indicadores bibliométricos dos ABD de 2010 a 2019.¹⁰

Nesse contexto, o objetivo desta pesquisa é analisar a história centenária dos ABD, identificando seus colaboradores mais proeminentes e mapeando as maiores comunidades de coautoria.

Material e métodos

Este estudo é uma pesquisa aplicada com objetivo descritivo e natureza quantitativa. Envolveu procedimento documental realizado nos *websites* dos ABD. Esta seção delineia os métodos empregados no estudo, abrangendo o processo de

coleta de dados, a criação do banco de dados, a geração da rede de coautoria e o cálculo das métricas de autoria.

Conjunto de dados

Os dados foram coletados por meio da técnica de *web scraping*, que permitiu a extração de dados de *websites*.¹¹ Para automatizar esse processo, foi implementado um *scraper* para baixar os dados de todas as edições publicadas disponíveis no antigo site do periódico (<http://www.anaisdedermatologia.com.br/edicoes-antiores>). O *scraper* foi executado em 24 de dezembro de 2024, às 15:56, realizando cópia completa dos dados públicos do site naquele momento. Foram baixados dados do volume 1, edição 1 (1925) ao volume 95, edição 6 (2020), abrangendo 96 anos de história do periódico. Os dados do novo site do periódico (<https://www.sciencedirect.com/journal/anais-brasileiros-de-dermatologia/issues>) foram baixados manualmente, abrangendo do volume 96, edição 1 (2021) ao volume 99, edição 6 (2024). Essas etapas envolveram o *download* de 99 volumes, abrangendo um total de 6.299 contribuições, que incluem relatos de casos, revisões, editoriais e artigos completos.

Posteriormente, os dados baixados passaram por pré-processamento para extrair os nomes dos autores de cada trabalho, identificando 22.200 autores. Um problema comum é determinar o impacto em nomes duplicados, que podem surgir de inconsistências nos nomes usados ou mudanças de nome.¹² Nesse sentido, a terceira etapa envolveu o emprego do algoritmo de Levenshtein (<https://www.rdocumentation.org/packages/utils/versions/3.6.2/topics/adist>) para calcular a distância entre os nomes, revelando vários autores cujos nomes foram escritos de modo diferente. Por exemplo, o autor Rubem David Azulay teve seu nome escrito das seguintes maneiras alternativas: R. D. Azulay, Dr. Rubem D. Azulay, Rubem D. Azulay e Ruben D. Azulay. Após padronizar os nomes dos autores, o número de autores distintos foi reduzido de 22.200 para 10.829. Esse protocolo para padronizar nomes foi aplicado em estudos semelhantes.^{5,13}

Computando a relevância dos autores

Por fim, o grafo da rede de colaboração foi gerado e as métricas dos autores foram computadas utilizando a ferramenta Gephi (<https://gephi.org/>). O conceito de grafos é fundamental para entender a SNA. Grafo é uma representação abstrata de um conjunto de objetos e suas relações.¹⁴ Neste trabalho, os objetos são os autores e as relações são interações de coautoria. Os conceitos-chave de grafos para SNA incluem: 1) os nós representam cada autor que publicou no periódico; 2) as arestas representam relacionamentos de coautoria que ocorreram no mesmo artigo; 3) o grafo representa a estrutura de coautoria entre todos os autores do periódico ao longo de seus 99 anos; 4) o grafo é do tipo não direcionado, pois a ordem dos autores em cada artigo não foi considerada; e 5) os pesos das arestas representam o número de coautorias entre dois autores vinculados.

Neste estudo, com base na teoria dos grafos,¹⁴ que serve como base teórica para a SNA, as seguintes métricas foram calculadas para os autores:

- Número de publicações (Pub): essa métrica reflete o número total de publicações nas quais o autor participou, independentemente de sua posição entre os coautores.
- Grau (Deg): essa métrica indica quantos autores diferentes colaboraram em trabalhos em coautoria com o autor. A importância do grau em uma rede de coautoria reside em sua capacidade de revelar o comportamento colaborativo e os padrões da rede de autores dentro de uma comunidade de pesquisa. Autores de alto grau são frequentemente centros bem conectados dentro da comunidade de pesquisa e podem ter influência significativa sobre o fluxo de informações, ideias e colaborações dentro de seu campo.¹⁵
- Centralidade de intermediação (BC): essa métrica indica a relevância de um autor como conexão entre diferentes grupos de pesquisa.¹⁶ Elementos com alta centralidade de intermediação podem ser considerados atores-chave ou influenciadores dentro do sistema de saúde.¹⁷ Esses nós podem representar hospitais, provedores de saúde ou doenças que desempenham papel crucial na disseminação de informações, encaminhamentos de pacientes ou disseminação de doenças. Essa métrica também é reconhecida como medida robusta para identificar os genes mais relevantes, tornando-os candidatos potenciais para fins de direcionamento de medicamentos.^{18,19}
- PageRank (PR): desenvolvida pelo Google, essa métrica foi projetada para determinar a ordem em que as páginas da web são exibidas aos usuários durante as pesquisas. Recentemente, essa métrica tem sido usada para identificar pesquisadores influentes em redes de citações.^{20,21} No presente trabalho, a PR é utilizada para identificar autores que ocupam posições de liderança na comunidade dos ABD.
- Comunidade (Com): a identificação de comunidades de coautoria foi conduzida usando o método de Louvain.²² O número da comunidade indica sua posição na classificação das maiores comunidades, de modo que a comunidade 1 é a maior em termos de número de membros, a comunidade 2 é a segunda maior e assim por diante.

Resultados e discussão

A tabela 1 exibe os autores que tiveram pelo menos 31 publicações nos ABD. Esse limite possibilitou a seleção dos 50 principais autores com o maior número de publicações, representando 0,46% dos 10.829 autores do periódico. O número total de publicações dos 50 principais autores é de 2.550, de um total de 6.299 publicações dos ABD até sua 99ª edição. Esses números destacam a importância dos 50 principais autores.

A tabela 1 é classificada em ordem decrescente de Pub, Deg, BC e PR, indicando as respectivas comunidades de coautoria. Nas colunas Deg, BC e PR, os valores entre parênteses indicam a posição potencial do autor na classificação se a respectiva coluna fosse usada como o principal critério de ordenação. Além desses autores apresentados na classificação, foram identificados 57 autores que tiveram 20 ou mais artigos publicados, 169 autores com 10 a 19 artigos, 397 autores com cinco a nove artigos; 2.182 autores com dois a quatro artigos e 7.974 autores que participaram de um

único artigo, indicando que 73,64% dos autores publicaram apenas uma vez no periódico.

Em virtude de limitações de espaço, optou-se por restringir a análise aos cinco maiores valores de cada métrica. Assim, de acordo com o número de Pub, a importância ao longo dos 99 anos dos ABD é evidente para os cinco autores, a seguir: Rubem David Azulay (Pos = 1) com 161 publicações, Helio Amante Miot (Pos = 2) com 143 publicações, Silvio Alencar Marques (Pos = 3) com 105 publicações, Hiram Laranjeira de Almeida Junior (Pos = 4), com 99 publicações, e Renan Rangel Bonamigo (Pos = 5), com 87 publicações. Somente esses autores contribuíram com 595 publicações, respondendo por mais de 9,44% do total de publicações do periódico ao longo de sua história. A mediana da quantidade de artigos publicados pelos 50 autores mais bem classificados foi de 41,5 (p25–p75: 34–56), indicando um subgrupo altamente produtivo. Em contraste, o número médio geral de publicações por autor foi muito menor, $2,05 \pm 4,59$, com mediana de 1 (p25–p75: 1–2). Essa disparidade substancial sugere distribuição exponencial, na qual um pequeno número de autores altamente produtivos contribuiu substancialmente para a produção total do periódico.

Em termos de Deg, que representa o número de diferentes coautores colaboradores, os seguintes autores se destacam: Helio Amante Miot (Pos = 2) com 266 coautores, Rubem David Azulay (Pos = 1) com 184 coautores, Renan Rangel Bonamigo (Pos = 5) com 179 coautores, Luna Azulay Abulafia (Pos = 21) com 162 coautores e Hiram Laranjeira de Almeida Junior (Pos = 4) com 160 colaborações. A mediana da quantidade de coautores entre os 50 autores mais bem classificados foi de 82 (p25–p75: 56–101). Em comparação, o número médio de coautores entre todos os autores foi de $6,2 \pm 9,29$, com mediana de 4 (p25–p75: 3–6). Essa disparidade destaca as redes colaborativas mais extensas dos principais autores em comparação com o conjunto mais amplo de autores.

Os maiores valores de BC indicam autores que desempenharam papel significativamente relevante na comunicação entre diferentes comunidades de pesquisa, integrando assim várias comunidades dentro do contexto dos ABD. Nessa métrica, os seguintes autores são destacados: Helio Amante Miot (Pos = 2), Rubem David Azulay (Pos = 1), Luna Azulay Abulafia (Pos = 21), Bernardo Gontijo (Pos = 6) e Cesare Massone (Pos = 283). Apesar do menor número de publicações (Pub = 9), Cesare Massone, do Hospital Galliera em Gênova, Itália, atinge alto escore de BC em virtude de suas coautorias com pesquisadores do Brasil, Itália e Áustria. A mediana de BC entre os 50 principais autores classificados foi de 0,008219 (p25–p75: 0,005179–0,017461). Em contraste, a BC média entre todos os autores foi de $0,000187 \pm 0,001354$ (p25–p75: 0–0). Essa diferença significativa ressalta o papel central dos principais autores na conexão de vários segmentos da rede de pesquisa.

Os maiores valores de PR mostram os autores que têm papel de liderança nos ABD, provavelmente resultante de suas atividades como orientadores de novos pesquisadores nessa área. Nessa métrica, os autores mais relevantes são: Helio Amante Miot (Pos = 2), Hiram Laranjeira de Almeida Junior (Pos = 4), Rubem David Azulay (Pos = 1), Renan Rangel Bonamigo (Pos = 5) e Silvio Alencar Marques (Pos = 3). A mediana de PR entre os 50 principais autores clas-

Tabela 1 Classificação dos 50 principais autores

Pos.	Nome	Pub	Deg	BC	PR	Com
1	Rubem David Azulay	161	(2) 184	(2) 0,043302	(3) 0,002593	1
2	Helio Amante Miot	143	(1) 266	(1) 0,048551	(1) 0,003699	5
3	Silvio Alencar Marques	105	114	0,017461	(5) 0,002118	5
4	Hiram Laranjeira de Almeida Junior	99	(5) 160	0,018632	(4) 0,002874	3
5	Renan Rangel Bonamigo	87	(3) 179	0,024416	(2) 0,002485	3
6	Bernardo Gontijo	78	95	(4) 0,030107	0,001530	8
7	Neusa Yuri Sakai Valente	76	133	0,012516	0,001980	6
8	Nelson Guimarães Proença	76	58	0,004664	0,001008	11
9	Juan Manuel Pineiro Maceira	63	158	0,019992	0,001939	1
10	Sinesio Talhari	62	100	0,022246	0,001561	10
11	Everton Carlos Siviero do Vale	61	56	0,007561	0,001060	8
12	Paulo Ricardo Criado	60	128	0,019865	0,001789	6
13	Antonio de Souza Marques	56	97	0,020951	0,001427	1
14	Nurimar Conceição Fernandes	53	101	0,006272	0,001497	1
15	Antar Padilha Gonçalves	50	9	0,000759	0,000246	13
16	Mariangela Esther Alencar Marques	49	93	0,003028	0,001346	5
17	Antonio Pedro Mendes Schettini	48	84	0,005235	0,001350	10
18	Luiz Carlos Cuze	48	63	0,010051	0,001027	23
19	Milvia Maria Simões e Silva Enokihara	47	101	0,009096	0,001413	15
20	Sebastião A. Prado Sampaio	47	43	0,005636	0,000575	23
21	Luna Azulay Abulafia	44	(4) 162	(3) 0,038265	0,001622	2
22	Izelda Maria Carvalho Costa	44	63	0,005288	0,000956	12
23	Lucia Martins Diniz	43	55	0,005028	0,001120	1
24	Tancredo Alves Furtado	42	45	0,007044	0,000654	8
25	Glyne Leite Rocha	42	40	0,001813	0,000705	1
26	Alexandre Carlos Gripp	41	112	0,016335	0,001218	2
27	Leninha Valério do Nascimento	41	67	0,005549	0,000769	2
28	Rosana Lazzarini	39	91	0,006285	0,001070	7
29	Absalom Lima Filgueira	38	50	0,008273	0,000664	1
30	Tania Ferreira Cestari	37	144	0,021105	0,001482	4
31	Fabiane Andrade Mulinari Brenner	37	89	0,012498	0,001173	9
32	David Rubem Azulay	36	85	0,010202	0,001165	2
33	John Verrinder Veasey	36	67	0,002917	0,000891	7
34	Lucio Bakos	35	81	0,008165	0,001021	3
35	Luciana Patricia Fernandes Abbade	35	64	0,005179	0,000892	5
36	Omar Lupi da Rosa Santos	34	94	0,015268	0,001058	1
37	Antonio Carlos Pereira Junior	34	61	0,004186	0,000812	1
38	Francisco Eduardo Rabello	34	16	0,000398	0,000183	1
39	Demetrio Peryassu	34	11	0,000437	0,000289	13
40	Juliano Vilaverde Schmitt	33	83	0,009619	0,000976	5
41	Vitor Manoel Silva dos Reis	33	72	0,005796	0,000837	11
42	Helena Muller	33	66	0,008979	0,000864	11
43	Elemir Macedo de Souza	33	50	0,006729	0,000724	18
44	Lorivaldo Minelli	33	39	0,003786	0,000732	21
45	Mario Cezar Pires	32	112	0,013097	0,001184	4
46	Carolina Talhari	32	76	0,022741	0,001040	10
47	Monica Santos	32	53	0,002048	0,000908	10
48	Itamar Belo dos Santos	32	49	0,003673	0,000917	14
49	Carlos Baptista Barcaui	31	84	0,010410	0,000937	1
50	Adriana Maria Porro	31	72	0,005599	0,000890	15

Pos, posição; Pub, publicações; Deg, Grau; BC, centralidade de intermediação; RP, PageRank; Com, comunidade.

sificados foi de 0,001049 (p25–p75: 0,000864–0,001482). Em contraste, o PR médio entre todos os autores foi de $9,23 \times 10^{-5} \pm 1,18 \times 10^{-4}$.

As relações entre essas métricas fornecem informações sobre o perfil dos autores mais bem classificados. Correlação

positiva fraca ($p = 0,474$) é observada entre o número de Pub e o número de coautores únicos (Deg). A razão Deg/Pub entre os 50 principais autores varia amplamente, de 0,18 a 3,89, com mediana de 1,77 (p25–p75: 1,29–2,32). Por um lado, Antar Padilha Gonçalves (Pos = 15) tem razão Deg/Pub

de 0,18 (9 coautores/50 publicações), refletindo sua tendência a publicar principalmente sem coautores. Padrão semelhante é observado com Demetrio Peryassu (Pos = 39), cuja razão é de 0,32. Esse perfil é característico de autores que foram mais produtivos durante as primeiras décadas dos ABD e são frequentemente considerados figuras influentes na história da Dermatologia brasileira.^{23,24} Por outro lado, Tania Ferreira Cestari (Pos = 30) tem razão Deg/Pub de 3,89, indicando colaboração com gama diversificada de coautores em suas publicações. Como outro exemplo, Luna Azulay Abulafia (Pos = 21) tem razão de 3,68. Proporções mais altas são mais características de autores com produtividade recente, destacando tendência crescente na interconexão e colaboração entre pesquisadores ao longo do tempo.

Correlação positiva fraca ($p=0,397$) foi observada entre o número de publicações e a BC. A mediana da razão BC/Pub é $0,18 \times 10^{-3}$ ($p25-p75$: $0,12 \times 10^{-3} - 0,33 \times 10^{-3}$). Francisco Eduardo Rabello (Pos = 38) tem a menor razão BC/Pub em $0,011 \times 10^{-3}$, enquanto Luna Azulay Abulafia (Pos = 21)

exibe a maior razão em $0,869 \times 10^{-3}$. Essa comparação destaca ainda mais a discrepância entre autores mais antigos e mais recentes. Em contraste, correlação positiva muito forte ($p=0,814$) é observada entre Deg e BC, refletindo a forte interdependência entre o alcance colaborativo de um pesquisador e seu papel como conector dentro da rede.

Ao analisar a relação entre Pub e PR, correlação positiva moderada ($p=0,636$) é identificada. A mediana da razão PR/Pub é $0,26 \times 10^{-3}$ ($p25-p75$: $0,20 \times 10^{-3} - 0,29 \times 10^{-3}$). Antar Padilha Gonçalves (Pos = 15) tem a menor razão PR/Pub em $0,049 \times 10^{-3}$, enquanto Tania Ferreira Cestari (Pos = 30) exibe a maior razão em $0,40 \times 10^{-3}$. Em contraste, correlação positiva muito forte ($p=0,919$) é observada entre Deg e PR. Isso indica que pesquisadores com rede colaborativa mais ampla tendem a ter valores mais altos de PR, refletindo sua centralidade e influência dentro da rede de coautoria. A forte relação ressalta a importância do alcance colaborativo na determinação da proeminência e visibilidade de um pesquisador na rede.

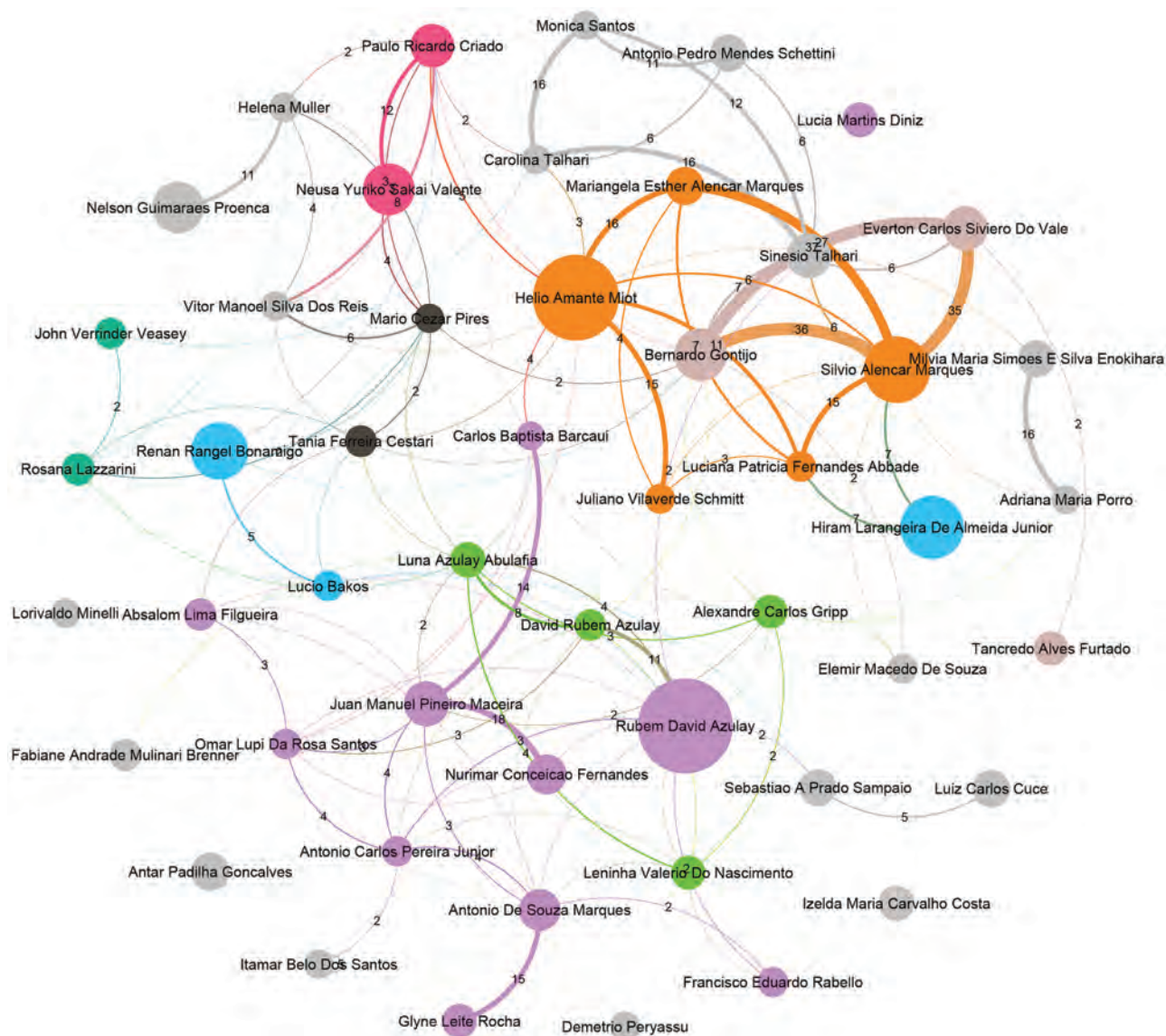


Figura 1 Cinquenta principais autores e suas redes de coautoria.



Figura 2 Principais autores da maior comunidade, que contém 831 autores, predominantemente associados à Universidade Federal do Rio de Janeiro.

A figura 1 representa os 50 principais autores da classificação e suas coautorias. Essa figura representa o núcleo dos ABD. Os nós no grafo representam autores, com seu tamanho proporcional ao número de publicações. As arestas representam colaborações de coautoria, e sua espessura indica a frequência dessas colaborações. Arestas de peso mais alto geralmente destacam parcerias frequentes, sugerindo colaborações de longo prazo, projetos conjuntos ou interesses de pesquisa compartilhados. Foram identificadas 33.596 parcerias de coautoria, com as colaborações mais frequentes retratadas na figura 1. A coautoria mais frequente foi observada entre Bernardo Gontijo (Pos=6) e Everton Carlos Siviero do Vale (Pos=11), com 37 publicações conjuntas. Além disso, Silvio Alencar Marques (Pos=3) exibiu fortes laços de colaboração com Bernardo Gontijo e Everton Carlos Siviero do Vale, sendo coautores de 36 e 35 publicações, respectivamente. Em resumo, 43 coautorias foram registradas mais de 10 vezes, enquanto 3.655 coautorias ocorreram mais de uma vez. Notavelmente, quase 89% das colaborações, totalizando 29.898, ocorreram apenas uma vez.

As cores dos nós denotam as principais comunidades de coautoria, com cores exclusivas atribuídas às oito maiores comunidades. Comunidades classificadas em nono e menores são uniformemente representadas em cinza.⁵ Essas comunidades tipicamente refletem áreas de pesquisa especializadas ou afiliações institucionais. Notavelmente, as comunidades 1, 5, 10 e 2 juntas respondem por quase metade dos 50 principais autores classificados, com 11, cinco, quatro e quatro membros, respectivamente.

Em relação às comunidades, são destacados os autores mais relevantes dentro das maiores comunidades. Visando focar a atenção apenas nos principais autores de cada comunidade, as figuras 2 a 10 apresentam apenas autores que têm 20 ou mais publicações. Mesmo as principais redes têm membros principais, demonstrando padrão de colaboração próxima que se desenvolveu ao longo do tempo. A maior comunidade, apresentada na figura 2, com 831 membros, é liderada pelo autor Rubem David Azulay (Pos=1), professor emérito da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Essa comunidade contém 7,7% dos autores do periódico e 22% dos autores da classificação. A segunda maior comunidade, mostrada na figura 3, é composta por 549 autores e é liderada por Luna Azulay Abulafia (Pos=21) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. A terceira maior comunidade, apresentada na figura 4, com 534 membros, é liderada por Hiram Larangeira de Almeida Junior (Pos=4), da Universidade Federal de Pelotas e Universidade Católica de Pelotas, e Renan Rangel Bonamigo (Pos=5), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em Porto Alegre. A quarta maior comunidade, apresentada na figura 5, com 422 membros, é liderada por Tania Ferreira Cestari (Pos=30), da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Helio Amante Miot (Pos=2) e Silvio Alencar Marques, ambos da Universidade Estadual Paulista, lideram a quinta maior comunidade, que é composta por 349 autores, apresentada na figura 6.

A sexta maior comunidade, apresentada na figura 7, contém 334 autores e é liderada por Neusa Yuriko Sakai Valente (Pos=7), da Universidade de São Paulo. A figura 8 apresenta

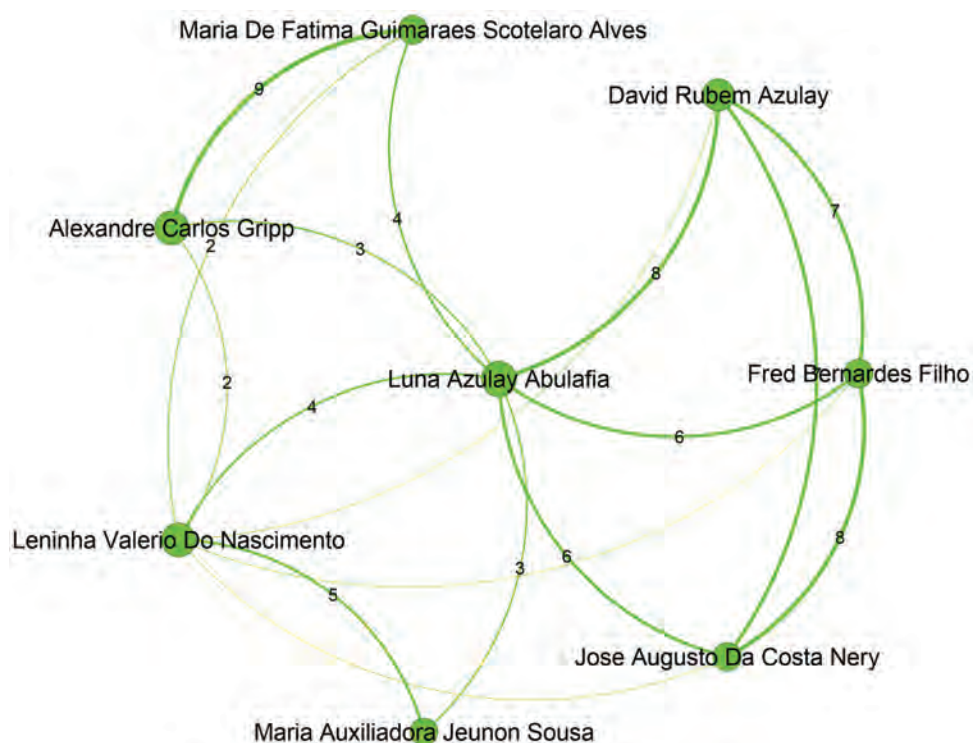


Figura 3 Principais autores da segunda maior comunidade, que contém 549 autores, principalmente filiados à Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

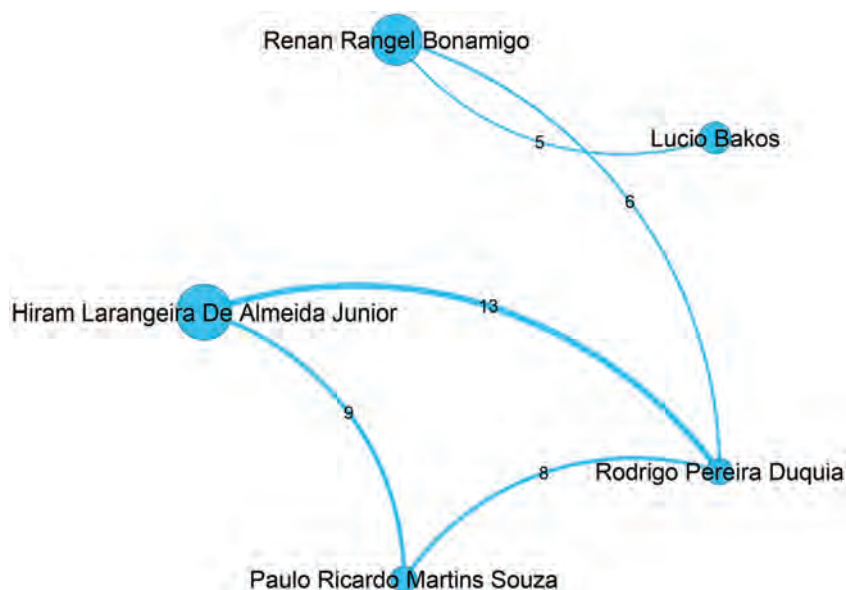


Figura 4 Principais autores da terceira maior comunidade, que contém 534 autores, principalmente filiados à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e à Universidade Federal de Pelotas.

a sétima maior comunidade, que contém 320 autores, e é liderada por Rosana Lazzarini (Pos = 28), da Santa Casa de São Paulo. Bernardo Gontijo (Pos = 6), da Universidade Federal de Minas Gerais, lidera a oitava maior comunidade, que contém 315 autores e é apresentada na figura 9. A nona maior comunidade, que tem 297 autores, é retratada na figura 10 e é liderada por Fabiane Andrade Mulinari Brenner, da Universidade Federal do Paraná. Essas nove principais

comunidades abrangem 3.897 autores, representando 36% dos autores dos ABD.

Embora haja um autor internacional, Cesare Massone (Pos = 283), entre os cinco primeiros em BC, autores internacionais estão notavelmente ausentes entre os 50 principais na classificação de 100 anos. Apesar de sua liderança na América Latina, o periódico historicamente tem se concentrado na pesquisa brasileira, com interações limitadas entre

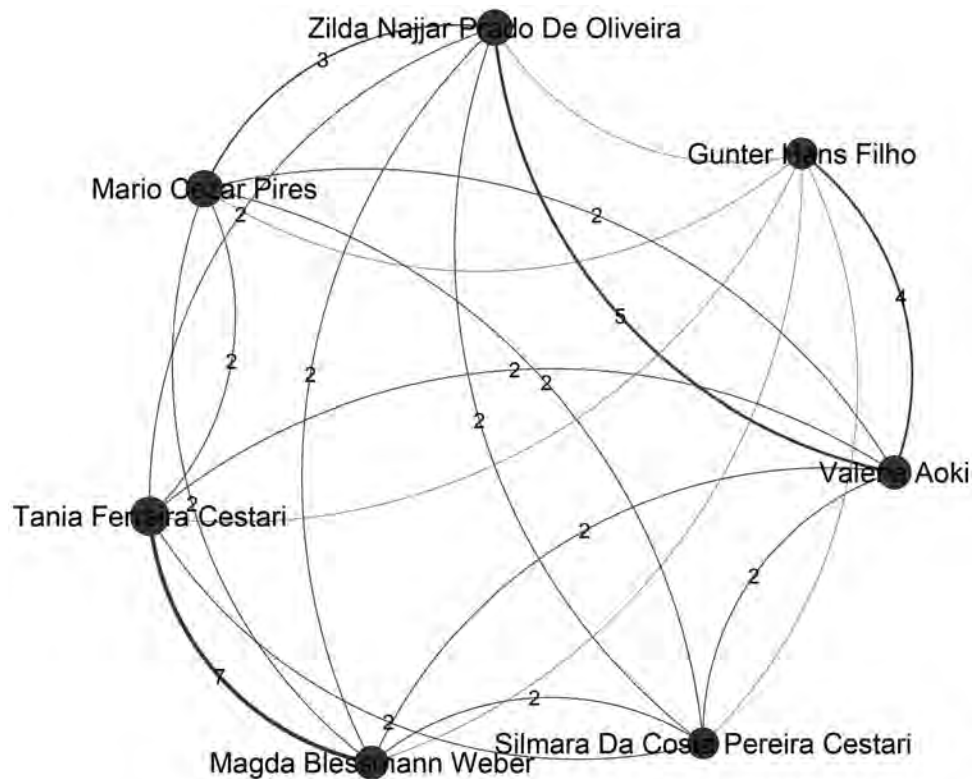


Figura 5 Principais autores da quarta maior comunidade, composta por 350 autores, associados a diferentes instituições: Universidade Federal de São Paulo, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Hospital Sírio Libanês e Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

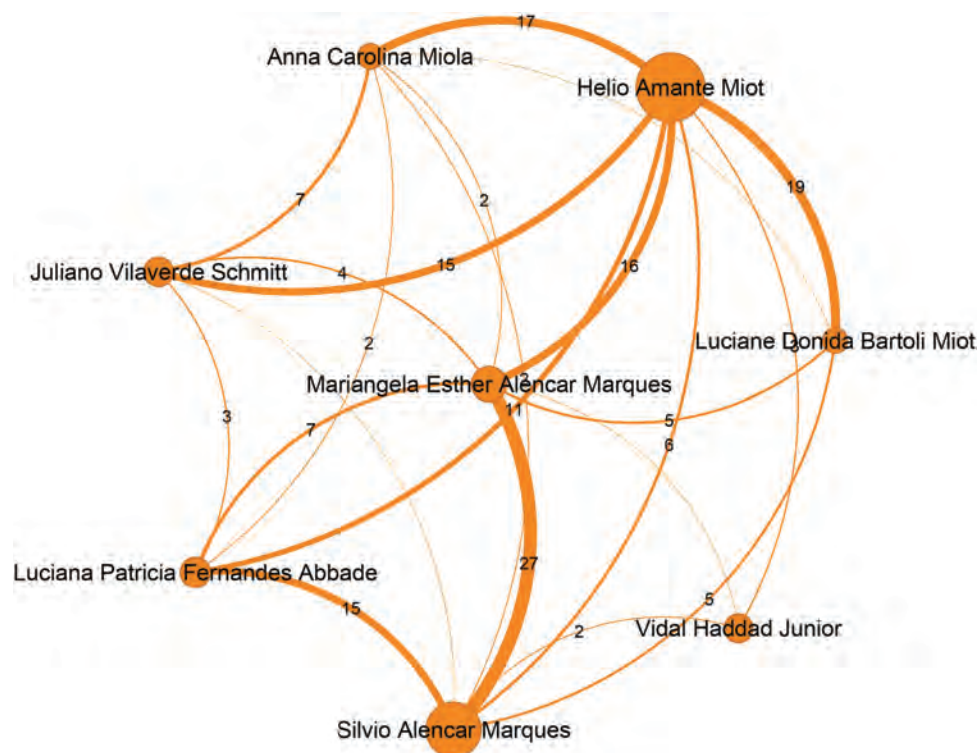


Figura 6 Principais autores da quinta maior comunidade, com 349 autores, associados à Universidade Estadual Paulista.

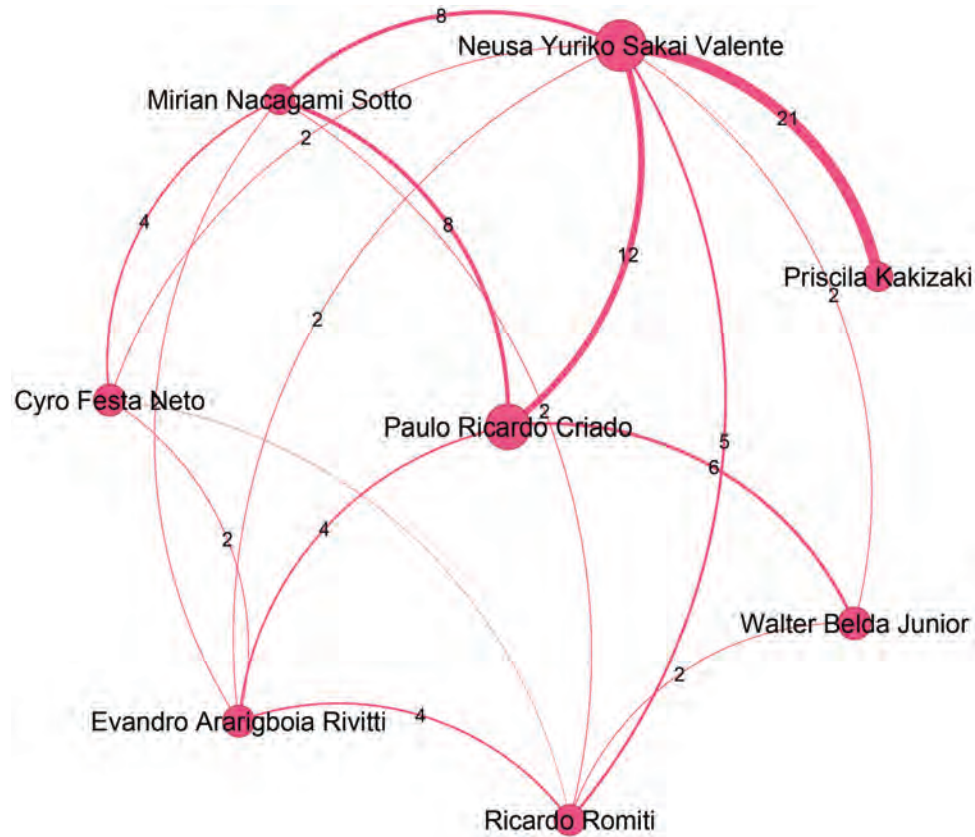


Figura 7 Principais autores da sexta maior comunidade, composta por 334 autores, predominantemente filiados à Universidade de São Paulo.

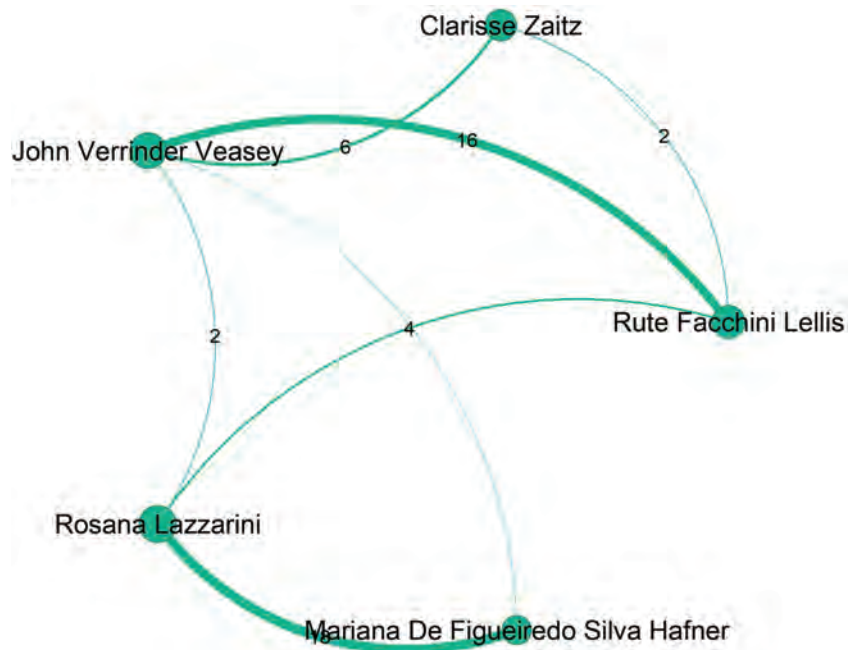


Figura 8 Principais autores da sétima maior comunidade, que contém 320 autores, principalmente filiados à Santa Casa de São Paulo.

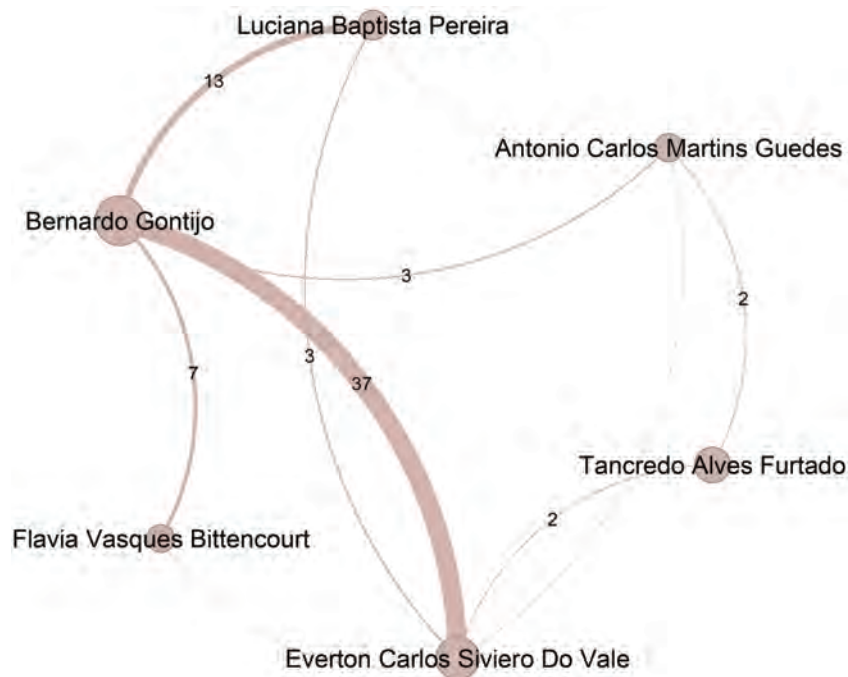


Figura 9 Principais autores pertencentes à oitava maior comunidade, abrangendo 315 autores, principalmente filiados à Universidade Federal de Minas Gerais.

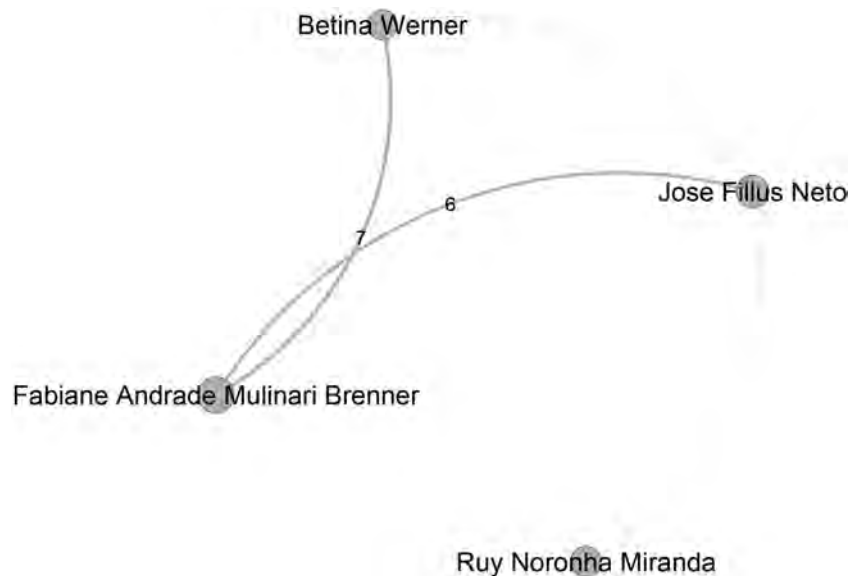


Figura 10 Principais autores da nona maior comunidade, que contém 297 autores, principalmente filiados à Universidade Federal do Paraná.

dermatologistas brasileiros e colaboradores internacionais. Além disso, publicações de autores estrangeiros ganharam destaque em períodos anteriores. Isso pode ser atribuído a mudança relativamente recente na política editorial, implementada há 20 anos, com o objetivo de ampliar a base de autores e revisores nacionais e internacionais. Esse esforço foi ainda mais apoiado pela indexação do periódico nas bases de dados LILACS desde 1981, SciELO desde 2003 e PubMed/Medline desde 2009, o que aumentou sua visibilidade e acessibilidade a um público mais amplo.¹

Para avaliar o impacto das mudanças na política editorial e iniciativas destinadas a aumentar a visibilidade internacional dos ABD, foi conduzida análise separada com foco nos últimos 20 anos (tabela 2). Essa análise identificou um pesquisador internacional entre os 50 principais autores classificados: Toshiyuki Yamamoto (Pos = 29), do Japão, reconhecido como notável colaborador estrangeiro. Apesar dessa inclusão, a classificação dos ABD segue predominantemente composta por pesquisadores brasileiros, que continuam a considerar o periódico

Tabela 2 Classificação dos 50 autores principais nos últimos 20 anos (2005–2024)

Pos	Nome	Pub	Deg	BC	PR
1	Helio Amante Miot	139	257	0,059630	0,004793
2	Silvio Alencar Marques	85	87	0,017733	0,002225
3	Renan Rangel Bonamigo	75	169	0,031555	0,003063
4	Hiram Larangeira de Almeida Junior	70	122	0,016010	0,002825
5	Neusa Yuriko Sakai Valente	67	114	0,013105	0,002310
6	Paulo Ricardo Criado	51	112	0,029076	0,002058
7	Bernardo Gontijo	51	62	0,018284	0,001357
8	Everton Carlos Siviero do Vale	49	35	0,003428	0,001061
9	Mariangela Esther Alencar Marques	43	79	0,003543	0,001525
10	Milvia Maria Simoes e Silva Enokihara	42	87	0,009567	0,001639
11	Antonio Pedro Mendes Schettini	42	76	0,006204	0,001569
12	Sinesio Talhari	39	71	0,015011	0,001509
13	Lucia Martins Diniz	38	53	0,008012	0,001425
14	Rosana Lazzarini	36	87	0,008908	0,001317
15	Izelda Maria Carvalho Costa	36	52	0,006545	0,001131
16	John Verrinder Veasey	35	66	0,004808	0,001182
17	Luciana Patricia Fernandes Abbade	34	64	0,007285	0,001182
18	Alexandre Carlos Gripp	32	81	0,010977	0,001210
19	Fabiane Andrade Mulinari Brenner	31	74	0,015064	0,001297
20	Juliano Vilaverde Schmitt	31	73	0,008647	0,001194
21	Carolina Talhari	30	72	0,037232	0,001278
22	Monica Santos	30	48	0,002046	0,001116
23	Luna Azulay Abulafia	29	140	0,043686	0,001701
24	Juan Manuel Pineiro Maceira	29	89	0,014520	0,001363
25	Carlos Baptista Barcaui	29	83	0,024486	0,001225
26	Adriana Maria Porro	29	69	0,008886	0,001118
27	Rute Facchini Lellis	29	62	0,003728	0,001027
28	Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu	27	61	0,007407	0,001243
29	Toshiyuki Yamamoto	27	18	0,000003	0,000653
30	Maraya de Jesus Semblano Bittencourt	26	58	0,005795	0,001145
31	Fred Bernardes Filho	24	67	0,006301	0,001279
32	Tania Ferreira Cestari	23	110	0,016329	0,001378
33	Valeria Aoki	23	86	0,011628	0,001230
34	Ana Maria Roselino	23	62	0,013043	0,001070
35	Mario Cezar Pires	22	94	0,016492	0,001217
36	Zilda Najjar Prado de Oliveira	22	87	0,006758	0,001175
37	Betina Werner	22	44	0,006083	0,000779
38	Priscila Kakizaki	22	37	0,000678	0,000771
39	Magda Blessmann Weber	21	84	0,007522	0,001172
40	Maria de Fátima Guimarães Scotelaro Alves	21	51	0,001566	0,000846
41	Luciane Donida Bartoli Miot	21	40	0,000629	0,000718
42	Anna Carolina Miola	21	38	0,000470	0,000672
43	Flavia Vasques Bittencourt	20	52	0,011120	0,000792
44	Mariana de Figueiredo Silva Hafner	20	31	0,000248	0,000625
45	Vidal Haddad Junior	20	26	0,002144	0,000466
46	Gunter Hans Filho	19	70	0,007991	0,000964
47	Sergio Henrique Hirata	19	65	0,019640	0,000893
48	Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho	19	53	0,004576	0,000903
49	Flavia Regina Ferreira	19	32	0,003030	0,000786
50	Rodrigo Pereira Duquia	19	30	0,001435	0,000764

uma plataforma-chave para disseminar seu trabalho científico.

As limitações deste estudo incluem desconsiderar a ordem dos autores (p. ex., primeiro ou último autor), tipo de artigo (p. ex., relato de caso, revisão, editorial ou artigo completo) e impacto do artigo, medido pela taxa de citação.

Essas limitações destacam lacunas que devem ser abordadas em pesquisas futuras examinando a influência desses fatores nos autores, comunidades de pesquisa e seus respectivos tópicos de estudo.

Por fim, seguindo as práticas de ciência aberta, os dados gerados neste trabalho, juntamente com imagens de

alta resolução da rede completa e das principais comunidades de coautoria, estão disponíveis em <https://github.com/sandrocarmargo/publications/tree/main/abd25>.

Conclusões

Este estudo analisou a história centenária do periódico ABD (1925–2024), abrangendo 99 volumes e 6.299 artigos escritos por 10.829 autores distintos. A classificação dos 50 principais autores foi construída com base em métricas incluindo Pub, Deg, BC e PR. Entre os achados, Rubem David Azulay foi reconhecido como o autor com o maior número de publicações, enquanto Helio Amante Miot emergiu como o colaborador mais influente nas outras métricas. Além disso, 73,64% de todos os autores publicaram apenas uma vez no periódico. O estudo também mapeou as principais comunidades de coautoria, detalhando seu tamanho, membros-chave e afiliações institucionais.

Esses resultados fornecem visão geral detalhada da contribuição histórica do periódico, reconhecendo indivíduos e comunidades que moldaram significativamente seu legado ao longo de quase um século.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Helena Cargnelutti Grimaldi: Revisão crítica de conteúdo intelectual importante; interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Sandro da Silva Camargo: Concepção e planejamento do estudo; obtenção e análise dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Marques SA, Roselino AM, Almeida Junior HLd, Abbade LPF. Anais Brasileiros de Dermatologia: on the eve of its centennial year. *An Bras Dermatol*. 2024;99:489–90.
- Ahmad P, Alam MK, Jakubovics NS, Schwendicke F, Sif AJA. 100 Years of the Journal of Dental Research: A Bibliometric Analysis. *J Dent Res*. 2019;98:1425–36.
- Alhajj MN, Al-Sanabani FA, Alkheraif AA, Smran A, Alqerban A, Samran A. Bibliometric analysis and evaluation of the Journal of Prosthetic Dentistry from 1970 to 2019. *J Prosthet Dent*. 2023;129:323–40.
- Camargo SS, Camargo SLT. 20 Anos da Revista do CCEI: Um panorama de autores e comunidades de coautoria. *Revista do CCEI*. 2018;23:1–15.
- Camargo SS, Grimaldi HC. 65 Anos dos Arquivos Catarinenses de Medicina: Quem Escreveu esta História? *Arq Catarin Med*. 2023;52:14–29.
- Melo M, Sanz JL, Forner L, Rodríguez-Lozano FJ, Guerrero-Gironés J. Current Status and Trends in Research on Caries Diagnosis: A Bibliometric Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:5011.
- Isba R, Woolf K, Hanneman R. Social network analysis in medical education. *Med Educ*. 2017;51:81–8.
- Hazrati H, Bigdeli S, Arabshahi SKS, Gavgani VZ, Vahed N. Visualization of clinical teaching citations using social network analysis. *BMC Med Educ*. 2021;21:349.
- Miot HA, Criado PR, Castro CCSd, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. Bibliometric evaluation of Anais Brasileiros de Dermatologia (2013–2022). *An Bras Dermatol*. 2024;99:90–9.
- Miot HA, Ianhez M, Ramos PM. Trends of the main bibliometric indicators of Anais Brasileiros de Dermatologia (2010–2019). *An Bras Dermatol*. 2021;96:309–14.
- Aydin O. R Web Scraping Quick Start Guide: Techniques and tools to crawl and scrape data from websites. Birmingham, UK: Packt Publishing; 2018.
- Suelzer EM, Jackson JL. Measures of Impact for Journals. Articles, and Authors. *J Gen Inter Med*. 2022;37:1593–7.
- Moreles KR, Camargo SS. Encontro de Ciência e Tecnologia do IFSul – Campus Bagé: uma análise através da perspectiva das redes sociais. *Revista Thema*. 2023;22:827–41.
- Gross JL, Yellen J. Graph Theory and Its Applications. 3rd ed. New York: Chapman and Hall/CRC; 2023.
- Fonseca BPF, Sampaio RB, de Araújo Fonseca MV, Zicker F. Co-authorship network analysis in health research: method and potential use. *Health Res Policy Syst*. 2016;14:34.
- Fujita M, Ishido K, Inoue H, Terano T. Evaluating researchers through betweenness centrality measures of co-author networks from Academic Literature Database: finding gatekeeper researchers in organizational research. 2018 IEEE International Conference on Big Data (Big Data);. 2018: 4313–20.
- Klemann D, Winasti W, Tournois F, Mertens H, van Merode F. Quantifying the Resilience of a Healthcare System: Entropy and Network Science Perspectives. *Entropy (Basel)*. 2023;24:21.
- Durón C, Pan Y, Gutmann DH, Hardin J, Radunskaya A. Variability of Betweenness Centrality and Its Effect on Identifying Essential Genes. *Bull Math Biol*. 2019;81:3655–73.
- Keng YY, Kwa KH, Ratnavelu K. Centrality analysis in a drug network and its application to drug repositioning. *Applied Mathematics and Computation*. 2021;395:125870.
- Fiala D, Tutoky G. PageRank-based prediction of award-winning researchers and the impact of citations. *J Informetrics*. 2017;11:1044–68.
- Han L, Zang S, Zhao Y. A method of evaluation index of author's academic influence based on author Citation Network. 2022 14th International Conference on Intelligent Human-Machine Systems and Cybernetics (IHMSC). 2022:72–5.
- Zuin G, Lomeu H, Barros G, Barbosa M, Lima G, Vançan N, et al. A Modified Louvain Approach for Medical Community Detection using Geographic Data. In: 2023 IEEE 36th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS). 2023;vol. 36:143–8.
- Nobre AA. An omission in the book “The History of Dermatology in Brazil” - Professor Sylvio Fraga. *An Bras Dermatol*. 2003;78:239–45.
- Filgueiras DV. Antar Padilha Gonçalves *06/03/1916 – †20/04/2005. *An Bras Dermatol*. 2005;80:435–6.



ARTIGO ESPECIAL

Consenso latino-americano sobre classificação da gravidade da psoríase ☆,☆☆



Angela María Londoño-García ^{ID a,*}, Juan Raúl Castro-Ayarza ^{ID b},
Manuel Darío Franco ^{ID c}, Cesar Fernando González Ardila ^{ID d},
Gabriel Magariños ^{ID e}, Enrique Salvador Rivas Zaldívar ^{ID f}, Susan Martínez ^{ID g},
Linda Ibatá ^{ID g}, Julieth Carolina Castillo ^{ID g}, Paola Jimena Cárdenas Rojas ^{ID h},
Evelyn Giuliana Castro Vargas ^{ID i}, Claudia Romina Contreras ^{ID j},
Carolina Ivette Cortes Correa ^{ID k}, Claudia de la Cruz Fernández ^{ID l},
Andrés Chavarriaga Restrepo ^{ID m}, Cristina Mariela Echeverría ^{ID n},
André Vicente Esteves de Carvalho ^{ID o}, Benjamín Hidalgo-Matlock ^{ID p},
Enrique Fabian Loaiza Sánchez ^{ID q}, Matías Rafael Maskin ^{ID r}, Ricardo Romiti ^{ID s}
e Fernando Valenzuela ^{ID t}

^a Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculty of Medicine, CES University, Medellín, Colômbia

^b Programa de Pós-Graduação em Dermatologia, Faculty of Medicine, National University of Colombia, Bogotá, Colômbia

^c Serviço de Dermatologia, Mediacarte IPS, Bogotá, Colômbia

^d Consultório Particular, Bogotá, Colômbia

^e Serviço de Dermatologia, Prática Clínica e Pesquisa, Dermatological Medical Center, Psoriahue, Buenos Aires, Argentina

^f Departamento de Pesquisa, Dermatological Medical Center DERMOS, Ciudad de Guatemala, Guatemala

^g Departamento de Epidemiologia, EpiThink Health Consulting, Bogotá, Colômbia

^h Serviço de Dermatologia, Virrey Solís IPS, Bogotá, Colômbia

ⁱ Serviço de Dermatologia, National Hospital Alberto Saboga, Callao, Peru

^j Faculdade de Ciências Médicas, Hospital de Clínicas, National University of Asunción, Asunción, Paraguai

^k Serviço de Dermatologia, Prática Clínica e Pesquisa, University Hospital of La Samaritana, Bogotá, Colômbia

^l Área de Dermatologia, Clínica Dermacross, Santiago, Chile

^m Serviço de Dermatologia, CES Clinic, Medellín, Colômbia

ⁿ Serviço de Dermatologia, Institute of Psychophysical Rehabilitation, Buenos Aires, Argentina

^o Ambulatório de Psoríase, Moinhos de Vento Hospital, Porto Alegre, RS, Brasil

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.010>

☆ Como citar este artigo: García ÁML, Castro-Ayarza JR, Franco MD, Ardila CFG, Magariños G, Zaldívar ESR, et al. Latin American consensus on psoriasis severity classification. An Bras Dermatol. 2025;100:539–47.

☆☆ Trabalho realizado na Sociedade Latino-Americana de Psoríase (SOLAPSO), Bogotá, Colômbia.

* Autor para correspondência.

E-mail: alondonog@ces.edu.co (A.M. Londoño-García).

^p Faculdade de Medicina, University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica

^q Instituto de Reumatologia, Hematologia e Dermatologia, Guayaquil, Equador

^r Serviço de Dermatologia, CEMIC, Dermatological Service, Buenos Aires Skin, Buenos Aires, Argentina

^s Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^t Programa de Pós-graduação em Dermatologia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Universidad de los Andes, Santiago de Chile, Chile

Recebido em 2 de agosto de 2024; aceito em 16 de setembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Classificação;
Consenso;
Gravidade do
paciente;
Psoríase;
Técnica Delph

Resumo

Fundamentos: Existem diferentes classificações de psoríase com base em sua apresentação clínica, impacto na qualidade de vida, requisitos para tratamentos específicos e outros resultados relatados pelo paciente ou médico. Entretanto, a falta de definições unificadas levou à subestimação da gravidade da doença. A padronização da classificação da psoríase promoverá melhor abordagem da doença e facilitará o atendimento por profissionais.

Objetivo: Apresentar um consenso de especialistas na América Latina sobre a classificação da gravidade da psoríase, com base nas melhores evidências disponíveis e aplicáveis à prática médica atual na região.

Métodos: Uma equipe metodológica independente, juntamente com um grupo de dermatologistas clínicos de diferentes países latino-americanos, desenvolveu um consenso utilizando a metodologia Delphi modificada com base em revisão sistemática da literatura. Este consenso inclui a classificação da psoríase, ferramentas para definir a gravidade da doença e outras considerações na avaliação de pacientes com psoríase.

Resultados: Quinze afirmações foram formuladas visando classificar a gravidade da psoríase cutânea e outras formas da doença, bem como ferramentas para avaliar e definir a gravidade da psoríase e considerações sobre terapia. Além disso, o consenso aborda considerações sobre implementação.

Conclusão: Os resultados deste consenso constituem base sólida para a terminologia de classificação padrão das variadas formas clínicas de psoríase e suas implicações terapêuticas. A importância de manter uma abordagem terapêutica personalizada, ajustada aos recursos disponíveis e às realidades administrativas de cada país é destacada.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A psoríase é doença inflamatória multissistêmica crônica que afeta entre 0,1% e 1,5% da população mundial e é frequentemente associada a comorbidades como artrite psoriásica, síndrome metabólica, diabetes, doença cardiovascular, nefropatia e doença intestinal, entre outras.¹ A apresentação cutânea clássica da psoríase consiste em placas eritematosas descamativas, localizadas ou disseminadas, que afetam a qualidade de vida dos pacientes e são passíveis de tratamento em longo prazo.²

A psoríase pode ser classificada de acordo com sua apresentação clínica, impacto na vida dos pacientes e necessidade de tratamentos específicos. Alguns autores propõem que a psoríase pode ser cutânea ou sistêmica.¹ Outros autores descreveram que a gravidade da psoríase deve incluir a combinação de medidas relatadas pelo avaliador e pelo paciente.³ Na prática clínica, a gravidade da psoríase é frequentemente classificada em duas ou três categorias, de acordo com diferentes critérios. Várias ferramentas são frequentemente usadas para avaliar a gravidade da doença,

como o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), a *Body Surface Area* (BSA), afetada o *Physician's Global Assessment* (PGA) e outros instrumentos que avaliam a gravidade da doença e a eficácia dos tratamentos usados.⁴ Outros sistemas combinam avaliações funcionais e psicossociais para obter uma noção mais abrangente da condição do paciente e do grau de envolvimento da doença.

Categorias de gravidade da psoríase validadas globalmente não são reconhecidas atualmente. A maioria das classificações e definições relatadas de gravidade da doença e resposta ao tratamento foi desenvolvida para ensaios clínicos e tem pouca utilidade na prática clínica.⁵ A falta de definições uniformes em relação à classificação da psoríase se deve principalmente à heterogeneidade de apresentação da doença e à variabilidade das ferramentas de avaliação. Nesse cenário, a gravidade da doença pode ser subestimada, por isso é necessário detalhar a avaliação da psoríase considerando aspectos como o aparecimento de lesões em locais específicos, sintomas, extensão da doença, comorbidades, tratamento indicado e impacto na qualidade de vida.⁶

Na América Latina, existem diretrizes⁷ e consensos^{8–11} sobre o diagnóstico e tratamento da psoríase; entretanto, não há uma posição uniforme sobre a classificação dos pacientes segundo a gravidade da doença; isso é especialmente relevante em situações pouco claras, como quando há discordância entre escalas clínicas e o impacto na qualidade de vida ou incapacidade.⁴ A padronização desses conceitos na psoríase promoverá melhor manejo da doença e facilitará o atendimento pelos profissionais.

Com base nas melhores evidências disponíveis e na experiência médica, este consenso oferece definições sobre a classificação de gravidade da psoríase aplicáveis à prática atual de dermatologistas e reumatologistas na América Latina. Este documento considera a heterogeneidade étnica, social, cultural e econômica dos países da região, e seu conteúdo deve ser adaptado à realidade de cada país e às circunstâncias individuais dos pacientes.

Métodos

Painel de consenso

Uma equipe de metodologia independente e um grupo de dermatologistas clínicos desenvolveram este consenso. Representantes de países latino-americanos (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guatemala, Paraguai e Peru) completaram o painel deliberativo. Os participantes foram selecionados com base em sua experiência clínica no tratamento da psoríase. Esse grupo definiu os tópicos do consenso e orientou a busca e seleção de estudos e a validação das evidências incluídas na análise. Esse painel de especialistas discutiu as recomendações, votou e definiu as afirmações finais do consenso.

Antes do desenvolvimento do consenso, os participantes concordaram em participar ativamente e forneceram a declaração de interesse.

Busca de evidências

Este consenso inclui a classificação da psoríase, ferramentas para definir a gravidade da doença e outras considerações ao avaliar pacientes. Revisão sistemática da literatura foi conduzida para identificar as evidências para apoiar as análises de consenso. Os bancos de dados eletrônicos MedLine e Embase foram pesquisados utilizando estratégias que incluíam os seguintes termos: “*psoriasis*” AND “*disease severity*” AND “*assessment*” OR “*classification*”. Todas as pesquisas foram realizadas em outubro de 2022 e atualizadas em abril de 2023. Diretrizes da prática clínica (CPG, do inglês *clinical practice guidelines*), consenso e documentos de recomendação baseados em evidências foram incluídos. Dependendo da necessidade de informações, outros tipos de documentos, como revisões narrativas, estudos transversais e artigos de opinião de especialistas, também foram considerados se fornecessem informações precisas sobre o tópico de interesse. Resumos e literatura cinzenta foram considerados se contivessem informações de interesse. Houve restrições de idioma (inglês e espanhol), mas não houve restrições de data de publicação. Além disso, foram pesquisados os sites de sociedades científicas, compiladores e desenvolvedores de CPG.

Após a coleta dos estudos identificados, dois revisores os avaliaram independentemente para inclusão, de acordo com os critérios de seleção preestabelecidos. As referências foram avaliadas quanto ao título e resumo e, posteriormente, no texto completo, conforme considerado necessário, e as discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso. Os documentos selecionados para inclusão foram classificados com a ferramenta *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE II)¹² e a *Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies*, do Joanna Briggs Institute,¹³ de acordo com o tipo de estudo. O Material Suplementar 1 apresenta as especificações da pesquisa, seleção de estudos e qualidade das evidências.

Metodologia Delphi

A metodologia Delphi modificada foi a base para o consenso formal. O grupo de metodologia desenvolveu um questionário com base nas afirmações extraídas das referências selecionadas. O grupo de desenvolvimento revisou e validou o conteúdo do questionário. A versão final incluiu 52 itens relacionados aos seguintes tópicos: fatores que influenciam a gravidade da psoríase, classificação da psoríase, ferramentas de avaliação e outras considerações.

O questionário Delphi foi enviado a todo o painel de especialistas. Os participantes indicaram seu nível de concordância com cada afirmação usando uma escala do tipo Likert de 5 pontos.¹⁴ A equipe metodológica coletou os resultados da primeira rodada, que foram analisados para determinar o nível de concordância. Em segundo lugar, o painel discutiu os itens para os quais não houve consenso claro e os aspectos controversos, seguidos por votação síncrona anônima. O Material Suplementar 2 apresenta as especificações do processo Delphi e a figura 1 ilustra o processo de desenvolvimento do consenso.

Resultados e discussão

A base de evidências para o consenso incluiu sete diretrizes de prática clínica,^{5,7,15–19} oito consensos,^{8,10,11,20–24} três revisões^{25–27} e dois estudos transversais.^{28,29} As evidências foram analisadas e discutidas como descrito anteriormente, resultando em 15 afirmações orientadoras para a classificação da gravidade da psoríase.

Classificação da gravidade da psoríase

A tabela 1 descreve a classificação da gravidade da psoríase.

Psoríase cutânea

As categorias de gravidade da psoríase cutânea ajudam os médicos a tomar decisões de tratamento e são frequentemente usadas como critérios de inclusão em ensaios clínicos. As evidências sobre a classificação são heterogêneas; alguns autores propõem três categorias (leve, moderada e grave),^{10,21,25,27} enquanto outros propõem apenas duas (leve e moderada-grave).^{8,11,15} A inclusão de uma categoria “moderada” é controversa. Embora essa categoria não seja claramente definida, os especialistas na prática reconhecem um grupo de pacientes que não atende aos

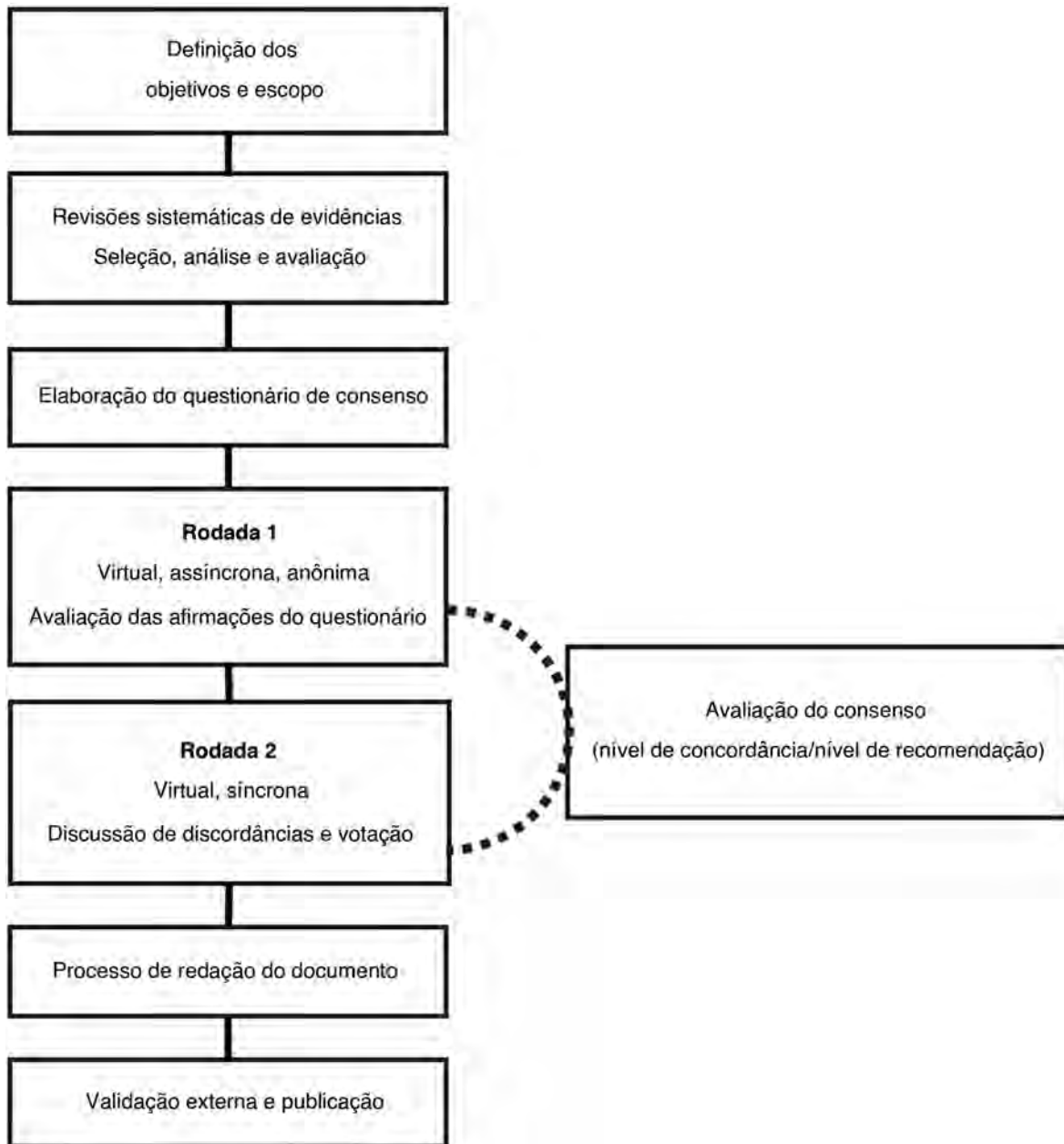


Figura 1 Metodologia de desenvolvimento do consenso.

critérios de gravidade máxima, mas não responde ao tratamento tópico ou tem maiores impactos clínicos ou na qualidade de vida do que aqueles com doença leve.

Alguns especialistas acreditam que as decisões clínicas não mudam substancialmente entre casos moderados e graves, enquanto outros veem vantagem em diferenciar essas categorias para melhor acesso ao tratamento e descrição dos casos. A classificação em países como Argentina é tipicamente dividida em categorias leve e moderada-grave. Em contraste, especialistas no Brasil e na Colômbia acreditam que especificar uma categoria “moderada” pode facilitar o uso de tratamentos mais específicos, dada a amplitude da escala PASI. Embora uma categorização mais precisa pudesse reduzir as barreiras de acesso ao tratamento, ela também poderia ter implicações terapêuticas, como impor

critérios rigorosos para iniciar tratamentos como metotrexato, terapia sistêmica convencional ou biossimilares. Além disso, diferenciar entre psoríase moderada e grave poderia ser útil para a descrição e análise mais precisas dos casos por conselhos médicos.

Em geral, é aceito que a classificação da gravidade da psoríase considere a avaliação clínica (extensão e inflamação) e a qualidade de vida, com base nas medidas do PASI e do *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), respectivamente. O envolvimento de locais especiais (face, regiões palmo-plantares, região genital, couro cabeludo, unhas) e outras formas (variantes eritrodérmicas e pustulosas) classificam os pacientes na categoria de gravidade mais alta. Comorbidades relacionadas à gravidade da doença e aos tipos de tratamento (p. ex., artrite psoriásica, uveíte,

Tabela 1 Classificação da gravidade da psoríase

Afirmações de consenso sobre conceitos	Nível de concordância
Psoríase cutânea	
Psoríase cutânea leve é definida como:	85%
PASI < 5 com DLQI < 5, ou	
Controle com terapia tópica	
Não atende aos critérios moderados ou graves	
Psoríase cutânea moderada é definida como:	64%
PASI ≥ 5 e < 10 ou	
DLQI 5 ≥ 5 e < 10, ou	
Falta de resposta ao tratamento tópico	
Não preenche os critérios de psoríase grave	
Psoríase cutânea grave é definida como:	
PASI ≥ 10, ou	84%
DLQI ≥ 10, ou	85%
Variantes eritrodérmicas ou pustulosas, ou	79%
Envolvimento de locais especiais (p. ex., face, regiões palmoplantares, região genital, couro cabeludo e unhas) ou	94%
Associação com artrite psoriásica, ou	93%
Necessidade de terapia sistêmica com biológicos	94%
Psoríase do couro cabeludo	
A psoríase do couro cabeludo é classificada como grave quando afeta mais de 50% do couro cabeludo e apresenta pelo menos um dos seguintes: eritema grave, descamação grave, infiltração extensa, prurido moderado ou grave, evidência de perda de cabelo com descamação ou lesões que se estendem além do couro cabeludo (p. ex., envolvimento da região frontal).	82%
Psoríase ungueal	
A doença de poucas unhas é definida como aquela que afeta três unhas ou menos	71%

PASI, Psoriasis Area Severity Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

doença inflamatória intestinal) também são considerações importantes.

A classificação da psoríase está intimamente relacionada ao tipo de tratamento. Sinais e sintomas graves, como envolvimento de locais especiais ou prurido intenso, podem exigir tratamento sistêmico, mesmo que o PASI ou BSA seja < 10. A falta de resposta ao tratamento tópico pode levar à classificação em psoríase moderada ou grave, dependendo de outros fatores de apresentação e envolvimento da doença (tabela 2). A menos que uma avaliação individual sugira o contrário, pacientes com psoríase moderada devem ser priorizados para tratamentos altamente eficazes, enquanto para pacientes graves, esta seria a única opção de tratamento.

Outras formas de psoríase

De acordo com consenso internacional, a psoríase ungueal que afeta três unhas ou menos deve ser definida como doença de poucas unhas. Este consenso também levou em consideração o *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI), definindo doença ungueal leve como tendo escore < 20.²³ Entretanto, a complexidade da escala NAPSI e a falta de evidências para classificação da gravidade limitam seu uso generalizado e, na opinião do painel, não permitem o estabelecimento de limites para categorizar a gravidade da doença ungueal na prática clínica.

Na psoríase do couro cabeludo, o PASI pode subestimar a gravidade porque é ponderado pela porcentagem da área de superfície corporal afetada. Uma versão modificada do PASI, conhecida como *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI), foi desenvolvida para avaliação mais precisa, embora não

seja amplamente utilizada na prática clínica. A PGA é comumente utilizada na prática médica para psoríase do couro cabeludo, mas carece de definições específicas para cada nível de gravidade.²¹ Alguns especialistas definiram a gravidade da psoríase do couro cabeludo com base na extensão do envolvimento do couro cabeludo, bem como na presença e gravidade do eritema, descamação, prurido e espessura das lesões.³⁰

O impacto da psoríase do couro cabeludo no bem-estar dos pacientes é cada vez mais reconhecido nas avaliações. De acordo com o painel de especialistas, a gravidade da psoríase no couro cabeludo deve ser avaliada com base em seu efeito no paciente. Em geral, é considerada condição grave quando afeta mais da metade do couro cabeludo e apresenta um ou mais dos seguintes: eritema grave, descamação grave, infiltração extensa, prurido moderado a grave e evidência de perda de cabelo com descamação.

Ferramentas para avaliar e definir a gravidade da psoríase

A tabela 3 descreve as ferramentas usadas para avaliar e definir a gravidade da psoríase.

A gravidade dos efeitos físicos da psoríase pode ser medida usando várias ferramentas clinimétricas. As evidências apoiam o uso de escalas como PASI, PGA e BSA. As diretrizes de prática clínica^{7,16,17,19} e o consenso²⁰ recomendam fortemente o uso de ferramentas validadas para avaliar a gravidade da psoríase.¹⁸ O PASI mede a gravidade das

Tabela 2 Afirmações de consenso sobre considerações terapêuticas

Afirmações de consenso sobre considerações terapêuticas	Nível de concordância
Pacientes com psoríase devem ser classificados como candidatos à terapia tópica ou sistêmica	82%
Os candidatos à terapia sistêmica são pacientes que atendem a pelo menos um dos seguintes critérios: BSA > 10% Envolvimento de áreas especiais (face, regiões palmo-plantares, região genital, couro cabeludo ou unhas) Falha da terapia tópica	88%
Avaliar comorbidades associadas (artrite psoriásica, uveíte, doença inflamatória intestinal) ou artrite psoriásica para determinar o tratamento	71%

BSA (Body Surface Area).

Tabela 3 Ferramentas para avaliar e definir a gravidade da psoríase

Afirmações de consenso sobre avaliação da gravidade da psoríase	Nível de concordância
A avaliação da gravidade da psoríase deve incluir análise objetiva da extensão da doença pelo médico e análise subjetiva pelo paciente com relação ao impacto na qualidade de vida relacionada à saúde	94%
O PASI é a referência para avaliar a gravidade clínica da psoríase em placas porque é ferramenta amplamente validada e reprodutível em pacientes adultos com psoríase em placas	100%
O PASI deve ser avaliado em pacientes com psoríase moderada a grave, pois se correlaciona com outros parâmetros de gravidade, como o DLQI. Sua alteração percentual ajuda a avaliar o grau de melhora na psoríase	88%
A medida da ASC pode ajudar a avaliar a gravidade da psoríase, estratificar o risco do paciente e avaliar a resposta ao tratamento	82%
O NAPSI é útil para avaliar doença ungueal, impacto funcional ou cosmético e resposta ao tratamento	71%
Em ambientes especializados, e se possível em ambientes não especializados, é recomendado usar ferramenta validada para avaliar o impacto da psoríase no bem-estar físico, psicológico e social, como o DLQI para adultos ou o CDLQI para crianças e jovens	100%
Ao usar ferramenta de avaliação para paciente com psoríase, é importante considerar sua idade, deficiências ou limitações e fornecer suporte, se necessário	76%

PASI, Psoriasis Area Severity Index; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index; ASC, área de superfície corporal.

lesões cutâneas (eritema, descamação e endurecimento) e o envolvimento em quatro regiões (cabeça e pescoço, membros superiores, tronco e membros inferiores) com escores que variam de 0 a 72.¹⁷ É comumente utilizado para avaliar a gravidade da psoríase e a resposta ao tratamento, apresentando correlação adequada com outras medidas, mas tem algumas desvantagens, como complexidade e baixa sensibilidade a alterações em formas menos graves de psoríase.⁷

A American Society of Dermatology recomenda o uso da BSA (Body Surface Area) para psoríase leve, enquanto o PASI é recomendado para psoríase moderada a grave, sozinho ou em combinação com a PGA.¹⁹ A PGA tem correlação próxima com o PASI¹⁶ e é ferramenta validada para avaliar a gravidade física com variabilidade intraobservador e inter-observador aceitável.¹⁷ Entretanto, o painel não considera relevante o uso da PGA para classificar a gravidade da psoríase. Por outro lado, aproximadamente 1/3 dos especialistas clínicos neste consenso relatou o uso rotineiro da ASC, especialmente em pacientes com psoríase em pequenas placas.

Em estudo transversal, 10 dermatologistas avaliaram nove pacientes com psoríase duas vezes com as escalas PASI, PGA e BSA para avaliar a correlação na classificação da psoríase.²⁸ Ao comparar as escalas, descobriu-se que a

PGA teve a maior confiabilidade inter-observador, enquanto a BSA apresentou a maior confiabilidade intraobservador. O PASI mostrou valores intermediários em termos de confiabilidade inter e intra-avaliação. Os autores concluíram que nenhum dos três instrumentos de avaliação mostrou vantagem sobre os outros e recomendaram o uso de várias avaliações independentes simultaneamente para avaliar a gravidade da psoríase.

Existem outras ferramentas que requerem avaliação adicional para mensurar a gravidade da psoríase, como a *Lattice System Physician's Global Assessment* (LS-PGA), o *Self-Administered Psoriasis Area Severity Index* (SAPASI) e o *Salford Psoriasis Index* (SPI).²⁰ Outro questionário, chamado REFLETS (*REFlective Evaluation of Psoriasis Efficacy of Treatment and Severity*), foi desenvolvido para avaliar a gravidade da psoríase e a eficácia do tratamento com base na evolução da doença, sintomas, características da lesão e impacto da psoríase. Ele classifica a doença como leve, moderada ou grave, com correlações moderadas a altas com o PASI ($r = 0,35-0,70$) e o DLQI ($r = 0,36-0,82$). Entretanto, na data da elaboração deste manuscrito, esses resultados estão disponíveis apenas em inglês e francês.²⁹

A heterogeneidade da psoríase torna necessário incluir a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

e medidas de resultados relatadas pelo paciente. O DLQI é a ferramenta mais frequentemente utilizada, validada e fácil de aplicar na prática clínica.¹⁷ Essa ferramenta é recomendada pelo grupo NICE¹⁸ para avaliar o impacto de qualquer tipo de psoríase no bem-estar físico, psicológico e social do paciente. Outros questionários usados em pesquisas incluem o *Short Form Health Survey* (SF-36) e o *Psoriasis Disability Index* (PDI).¹⁷

Em resumo, a avaliação de pacientes com psoríase deve incluir a medida da gravidade clínica da doença e seu impacto na qualidade de vida do paciente. Ambas as medidas são importantes para garantir a abordagem adequada da doença.¹⁷ Além de avaliar sintomas como prurido, dor na pele, queimação e sangramento de lesões cutâneas, locais de alto impacto e difíceis de tratar (como face, couro cabeludo, regiões palmoplantares, dobras cutâneas, unhas e região genital) também devem ser avaliados.²⁰ Essa avaliação abrangente deve levar em consideração qualquer tipo de deficiência física, visual ou cognitiva, dificuldades de linguagem ou comunicação ou outras limitações, e deve ser adaptada à idade do paciente para obter os resultados mais precisos na estimativa da gravidade da psoríase.

Considerações para implementação

A psoríase é doença heterogênea que requer avaliação abrangente de aspectos como envolvimento da superfície corporal, eritema, infiltração e descamação de lesões cutâneas, localização de lesões em áreas sensíveis (p. ex., face, unhas, região genital, regiões palmoplantares), impacto na qualidade de vida, resposta a tratamentos tópicos ou sistêmicos e comorbidades. Em 2009, a Sociedade Latino-Americana de Psoríase¹⁰ estabeleceu abordagem holística para avaliar a gravidade da psoríase, incluindo outros aspectos, como a atitude do paciente em relação à doença e o impacto psicossocial, além dos habituais. Este consenso destaca a necessidade de considerar avaliações objetivas e subjetivas do impacto da doença a partir da perspectiva do médico e do paciente. Avaliações da psoríase utilizando ferramentas que integram esses aspectos são promissoras para melhorar a avaliação da gravidade da psoríase em placas e a eficácia do tratamento.

Este documento fornece orientação sobre como classificar a gravidade da psoríase de acordo com o conhecimento atual da doença e sugere o uso preferencial de ferramentas de avaliação que estão disponíveis e são amplamente utilizadas no contexto latino-americano. Entretanto, reconhece-se que as ferramentas e os sistemas de avaliação estão em constante evolução para levar em conta todos os aspectos relevantes da doença. Portanto, essas recomendações devem ser atualizadas à luz do conhecimento futuro da doença, dos avanços na prática clínica e da disponibilidade de recursos para a avaliação da psoríase na região.

Conclusões

A heterogeneidade na apresentação da psoríase e as variações na avaliação da gravidade contribuíram para a falta de posição unificada em sua classificação. A comunidade médico-científica da América Latina reconheceu essa necessidade de padronização e foi motivada a abordar o

assunto para facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde e promover abordagem mais precisa da psoríase na região. Este consenso reflete a compreensão atual da doença e suas diversas manifestações clínicas com base nas melhores evidências disponíveis para a avaliação de pacientes com psoríase. Estas recomendações destacam a importância de manter abordagem terapêutica personalizada e adaptada aos recursos disponíveis e às realidades administrativas de cada país. Alguns aspectos da gravidade da psoríase permanecem controversos, e os resultados deste consenso fornecem uma base sólida para estabelecer uma classificação padrão para as diferentes formas clínicas da psoríase e suas implicações terapêuticas, o que deve impactar positivamente o manejo da doença.

Suporte financeiro

Este consenso é endossado pela Sociedade Latino-Americana de Psoríase (SOLAPSO) e pelo Colombian Group of Psoriasis and Immunodermatology (COLPSOR). Foi desenvolvido de maneira completa e independente, com transparência e imparcialidade. Os financiadores não participaram do desenvolvimento do consenso, das decisões do painel ou do manuscrito final.

Contribuição dos autores

Angela María Londoño García: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Juan Raúl Castro-Ayarza: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Manuel Darío Franco: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Cesar Fernando González Ardila: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Gabriel Magariños: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Enrique Salvador Rivas Zaldivar: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Susan Martínez: Contribuiu para a revisão crítica da literatura; elaboração e redação da versão inicial do manuscrito; revisão editorial final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Linda Ibatá: Contribuiu para a revisão crítica da literatura; elaboração e redação da versão inicial do manuscrito; revisão editorial final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Julieth Carolina Castillo: Contribuiu para a revisão crítica da literatura; elaboração e redação da versão inicial do manuscrito; revisão editorial final do manuscrito, concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Paola Jimena Cárdenas Rojas: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Evelyn Giuliana Castro Vargas: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Claudia Romina Contreras: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Carolina Ivette Cortes Correa: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Claudia de la Cruz Fernández: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Andrés Chavarriaga Restrepo: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Cristina Mariela Echeverría: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

André Vicente Esteves de Carvalho: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Benjamin Hidalgo-Matlock: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Enrique Fabian Loaiza Sánchez: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Matías Rafael Maskin: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Ricardo Romiti: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Fernando Valenzuela: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; revisão crítica do conteúdo e aprovação final do manuscrito.

Conflito de interesses

Angela Maria Londoño García foi palestrante da Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer.

Juan Raúl Castro Ayarza foi palestrante da AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis e Pfizer.

Manuel Darío Franco Franco foi palestrante da AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pharmalab e Sanofi.

Cesar Fernando González Ardila foi palestrante da AbbVie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen e Novartis.

Enrique Salvador Rivas Zaldivar foi palestrante da AbbVie e Novartis.

Paola Jimena Cardenas Rojas foi palestrante da AbbVie, Amgen, Eli Lilly e Janssen.

Evelyn Giuliana Castro Vargas foi palestrante da AbbVie, Janssen e Tecnofarma.

Andrés Chavarriaga Restrepo foi palestrante da Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Pharmalab.

Carolina Ivette Cortes Correa foi palestrante da Eli Lilly, Novartis, Bristol, Janssen.

Claudia de la Cruz Fernández foi palestrante ou pesquisadora da AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sandoz, UCB Pharma.

Cristina Mariela Echeverría foi palestrante da AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, L'Oreal, Novartis, Pfizer, Sandoz, UCB Pharma.

André Vicente Esteves de Carvalho foi palestrante da AbbVie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen e Novartis.

Benjamin Hidalgo Matlock foi pesquisador da Cutera e Novartis.

Enrique Fabian Loaiza Sánchez foi palestrante da Janssen, Medicamentos e Novartis.

Ricardo Romiti foi palestrante da AbbVie, Boehringer, Eli Lilly, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Teva e UCB.

Fernando Valenzuela foi palestrante da AbbVie, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, LEO e Novartis.

Os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em doi:10.1016/j.abd.2024.09.010.

Referências

1. Yan BX, Chen XY, Ye LR, Chen JQ, Zheng M, Man XY. Cutaneous and systemic psoriasis: classifications and classification for the distinction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:649408.
2. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323:1945–60.
3. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. [Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:277–86.
4. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International psoriasis council. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:117–22.
5. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:774–90.
6. Knuckles MLF, Levi E, Soung J. Defining and treating moderate plaque psoriasis: a dermatologist survey. *J Dermatol Treat*. 2018;29:658–63.
7. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. 2018. Disponível em: <https://asocolderma.org.co/sites/default/files/guias_basadas_en_la_evidencia_para_el_manejo_de_la_psoriasis_en_colombia.pdf>.
8. Echeverría C, Bittar M, Bourren P, Chouela E, Galimberti R, Gusis SE, et al. Argentine consensus on therapeutic transitioning in patients with moderate to severe psoriasis. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2017;45:145–56.
9. Romiti R, Carvalho AVE, Duarte GV. 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;96:778–81.



















10. Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Consenso Psoriasis. Disponível em: <<https://vsip.info/consenso-psoriasis-pdf-free.html>>.
11. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30 Suppl 2:1–18.
12. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version]. (2013).
13. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris EC, Sears K, Sfetec R, et al. Systematic reviews of etiology and risk (2020). In: Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2024. Disponível em: <<https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>>.
14. Holey EA, Feeley JL, Dixon J, Whittaker VJ. An exploration of the use of simple statistics to measure consensus and stability in Delphi studies. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:52.
15. Burden AD, Hilton Boon M, Leman J, Wilson H, Richmond R, Ormerod AD, Guideline Development Group. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. *BMJ*. 2010;341:c5623.
16. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish psoriasis group of the Spanish academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:694–709.
17. Choon S, Chan L, Choon SE, Jamil A, Chin CL, Cheng CH, et al. Malaysian clinical practice guideline for the management of psoriasis vulgaris: summary of recommendations for management in primary healthcare setting. *Malays Fam Physician*. 2014;9:16–21.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management. Disponível em: <[nice.org.uk/cg153](https://www.nice.org.uk/cg153)>.
19. Elmetts CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelitch D, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:432–70.
20. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:2–9.
21. Frez MLF, Asawanonda P, Gunasekara C, Koh C, Loo S, Oon HH, et al. Recommendations for a patient-centered approach to the assessment and treatment of scalp psoriasis: a consensus statement from the Asia Scalp Psoriasis Study Group. *J Dermatol Treat*. 2014;25:38–45.
22. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol*. 2007;143:239–42.
23. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR 3rd, Di Chiacchio N, Gregoriou S, et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:228–40.
24. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, et al. International Psoriasis Council Board Members and Councilors. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:117–22.
25. Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Psoriasis moderada. Propuesta de definición. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:911–7.
26. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:490–5.
27. Yan BX, Chen XY, Ye LR, Chen JQ, Zheng M, Man XY. Cutaneous and systemic psoriasis: classifications and classification for the distinction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:649408.
28. Božek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:851–6.
29. Gilet H, Roborel de Climens A, Arnould B, Bachelez H, Bagot M, Beaulieu P, et al. Development and psychometric validation of the REFlective evaluation of psoriasis Efficacy of Treatment and Severity (REFLETS) questionnaire: a common measure of plaque-type psoriasis severity and treatment efficacy for patients and clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:498–506.
30. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trüeb RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1435–44.



ARTIGO ESPECIAL

Perfil das dermatoses em eventos climáticos extremos: série de casos das inundações no Rio Grande do Sul, Brasil ☆,☆☆



Analupe Webber ^a, Cíntia Cristina Pessin ^a, Gabriela Agne Magnus ^{a,b},
Guilherme Ladwig Tejada ^{a,b}, Isadora da Rosa Hoefel ^a,
Jacqueline Sarmiento Fernandes ^{a,b}, Juliana Catucci Boza ^{a,c},
Juliano Peruzzo ^{a,c,d,*}, Marcelo Balbinot Lucca ^{a,b}, Mariele Bevilaqua ^{a,b},
Monica Zechmeister Berg ^a, Nathália Hoffmann Guarda Aguzzoli ^a,
Renata Alves Sanseverino ^{a,b}, Rosemarie Mazzuco ^a, Taciana Dal’Forno Dini ^a,
Vanessa Santos Cunha ^{a,e}, Veronica Hamann Aita ^a e Renan Rangel Bonamigo ^{a,b,c,d}

^a Sociedade Brasileira de Dermatologia - Seção Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

^e Serviço de Dermatologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 27 de novembro de 2024; aceito em 23 de dezembro de 2024

PALAVRAS-CHAVE

Clima extremo;
Dermatologia;
Dermatopatias;
Inundações;
Mudança climática;
Refugiados

Resumo

Fundamentos: O tegumento cutâneo é o primeiro órgão do ser humano a receber o contato da água das inundações, com consequências locais e, eventualmente, sistêmicas. Não há dados brasileiros sobre as catástrofes climáticas recentes relacionadas a doenças dermatológicas.

Objetivos: Avaliar o perfil demográfico e dos diagnósticos dermatológicos entre pessoas desalojadas de seus domicílios e abrigadas em alojamentos coletivos e entre pessoas socorristas, no período da crise climática extrema do Rio Grande do Sul, Brasil, em 2024.

Métodos: Estudo transversal e observacional. As informações foram coletadas presencialmente ou por meio de registros, retrospectivamente.

Resultados: Foram coletados dados de 371 pessoas com queixas dermatológicas, e ao total foram diagnosticadas 423 dermatoses. As doenças dermatológicas mais prevalentes foram dermatoparasitoses, piodermite e afecções cutâneas por traumas e/ou ferimentos. O gênero masculino foi estatisticamente associado a dermatoses traumáticas/ferimentos, e o feminino, a piodermite ($p < 0,05$).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.12.001>

☆ Como citar este artigo: Webber A, Pessin CC, Magnus GA, Tejada GL, Hoefel IDR, Fernandes JS, et al. Profile of dermatoses in extreme weather events: case series during floods in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. An Bras Dermatol. 2025;100:548–56.

☆☆ Trabalho realizado na Regional do Rio Grande do Sul, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: julianoperuzzo@gmail.com (J. Peruzzo).

Conclusão: No maior episódio de crise climática extrema brasileira, as dermatoses infecciosas e traumáticas foram as mais prevalentes. Destacamos o papel do médico dermatologista prestando atendimento junto aos afetados, bem como orientando colegas no manejo das doenças de pele evidenciadas durante as enchentes.

Limitações do estudo: Realizado em abrigos, com parcela de dados avaliados retrospectivamente. Não houve utilização de exames complementares para os diagnósticos.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O estado do Rio Grande do Sul (RS) vivenciou nos meses de abril e maio de 2024 a maior crise climática de sua história. Os índices pluviométricos foram extremamente elevados, e as estratégias institucionais e da sociedade civil foram insuficientes para evitar cenários altamente destrutíveis – uma catástrofe, geradora de diversos tipos de danos à sociedade.

O mais grave e direto impacto ocorreu sobre a vida das pessoas atingidas pelas inundações urbanas e rurais em determinadas áreas do estado. Ao final do mês de maio, o número de mortes registradas se aproximava das 200 pessoas, com muitos desaparecidos e mais de 600.000 desalojados.¹

Entre os desalojados estavam os resgatados e os que se deslocaram de suas casas e se alojaram em abrigos – os quais foram organizados por uma extensa rede de instituições privadas e públicas – localizados na capital do estado, Porto Alegre, e em outras cidades atingidas. Operação e logística, do resgate à manutenção dos abrigos, foram realizadas por voluntários e funcionários de instituições públicas e privadas.

O contato com a água provida das inundações – de rios, riachos, lagos, lagoas e canais – misturada com detritos orgânicos, materiais de diferentes tipos e esgoto, ocorreu com muitos desalojados e socorristas dos resgates. Além disso, as circunstâncias diversas associadas às inundações, como acidentes nas locomoções, incidentes nos resgates, exposição a animais acuados, deslizamentos de solo, quedas de estruturas são eventos que atingiram muitos envolvidos (desalojados e socorristas).

As figuras 1 a 3 são ilustrativas das consequências imediatas das inundações, atingindo cidades, as pessoas, flora e animais. Nas figuras 4 e 5 verificam-se socorristas, o interior de um abrigo e médicos voluntários.

A pele é o primeiro órgão do ser humano a receber o contato da água das inundações, e a saúde cutânea pode ser comprometida com consequências locais e, eventualmente, sistêmicas.²

Este estudo desenvolvido por dermatologistas voluntários da Sociedade Brasileira de Dermatologia – Seccional Rio Grande do Sul pretendeu avaliar pessoas atingidas pelas inundações que desenvolveram doenças dermatológicas, fornecendo dados importantes para o conhecimento da comunidade científica e sociedade em geral.

Metodologia

A fim de avaliar o perfil das dermatoses entre pessoas desalojadas de seus domicílios e abrigadas em alojamen-

tos coletivos e entre pessoas socorristas, delineou-se um estudo observacional, transversal, de uma série de casos. Os dados foram coletados prospectivamente e retrospectivamente (fichas/prontuários dos abrigos e/ou dos médicos voluntários) por médicos dermatologistas e médicos residentes voluntários, por meio de questionário estruturado. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 80193524900005327). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi utilizado para os casos prospectivos e houve a dispensa do uso do TCLE para casos retrospectivos.

As variáveis coletadas e avaliadas foram idade, gênero, cidade do abrigo, cidade do resgate, tipo de atendimento (presencial ou *online*), condição do participante (abrigado: pessoa desalojada por ocasião da crise climática do Rio Grande do Sul de 2024 e que foi direcionada a um coletivo de pessoas atingidas pelas inundações; socorrista: pessoa que auxiliou no resgate de pessoas atingidas pela crise climática do Rio Grande do Sul de 2024; abrigado e socorrista: pessoa abrigada que se tornou socorrista, pessoa socorrista que se tornou abrigado) e as dermatoses. Entre estas, foram classificadas em dermatose principal e outras dermatoses (encontradas ao exame físico, não sendo a doença principal do participante). As dermatoses foram agrupadas em infecciosas, inflamatórias, traumáticas/por ferimentos e miscelâneas.

Operacionalidade e análise estatística: um questionário elaborado no Google Forms foi preenchido por dermatologistas e médicos residentes, voluntários, que atenderam nos abrigos da cidade de Porto Alegre e cidades da região metropolitana. As variáveis foram inseridas em planilha e analisadas por versão recente do SPSS. Foram avaliadas as frequências das dermatoses, em números absolutos e percentuais. Foram descritas, também, as demais variáveis em análise univariada. As associações entre variáveis foram avaliadas por teste Qui-quadrado de Pearson. O método ANOVA avaliou variâncias e os testes Pos HOC (teste de Tukey) foram realizados, na sequência, para achados distintos entre grupos de dermatoses. Os níveis de significância foram definidos a partir de $p < 0,05$.

Resultados

Foram avaliadas 371 pessoas em diferentes abrigos no município de Porto Alegre e na região metropolitana. No período do estudo, cerca de 14.000 pessoas estiveram abrigadas.¹

A idade teve distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, e a média foi de 30,96 anos, entre 0 e 83 anos, com desvio padrão de 20,05 anos. Entre os par-



Figura 1 Inundação de Porto Alegre, pelo lago Guaíba. Fotografia de Douglas Rohers.



Figura 2 Inundação de São Leopoldo, pelo Rio do Sinos. Fotografia de Douglas Garcia.

ticipantes, 189 (50,9%) se definiram do gênero feminino e 182 (48,8%) do masculino. Uma pessoa (0,3%) preferiu não declarar seu gênero.

Trezentos e vinte e sete (88,1%) participantes foram avaliados retrospectivamente, por meio de prontuários, e 44 (11,9%) participantes foram avaliados prospectivamente. Do total, 350 (94,3%) eram pessoas abrigadas, nove (2,4%) eram socorristas e 12 (3,2%) estavam abrigados e foram socorristas. O atendimento foi realizado presencialmente a 362 pessoas (97,6%) e por teleconsulta a nove (2,4%) pessoas.

Quanto à cidade de origem, 234 (63,1%) pessoas eram de Porto Alegre, 44 (11,9%) de cidades da região metropolitana, três (0,8%) de municípios do interior gaúcho e 89 pessoas (24%) não tiveram sua cidade de origem identificada.

Diferentes tipos de dermatoses foram diagnosticadas, e a principal dermatose de cada pessoa avaliada foi descrita. Além dessas dermatoses principais, 48 pessoas tiveram uma

segunda dermatose diagnosticada e três tiveram três dermatoses. O total das dermatoses, nos 371 participantes, pode ser observado na tabela 1.

As dermatoses foram agrupadas em infecciosas ($n=182$; 49,2%), inflamatórias ($n=45$; 12,2%), traumáticas/ferimentos ($n=83$; 22,4%) e miscelânea/outras dermatoses, variadas ou não especificadas ($n=60$; 16,2%). Entre as do último grupo estão as "lesões de pele" (sem especificar), queloides, lúpus, pênfigo, aftas, onicopatia, granulomas, câncer de pele, queimadura e vasculite.

A tabela 2 demonstra a distribuição desses grupos quanto aos gêneros feminino e masculino ($n=370$).

As figuras 6 a 9 apresentam exemplos das principais afecções encontradas, respectivamente: pediculose, infecção bacteriana, ferimentos após traumas nos salvamentos e dermatite irritativa pelo contato com as águas e detritos.



Figura 3 Inundação, esgoto e lixo na cidade de Novo Hamburgo, por arroio local. Fotografia de Simone Feltes.



Figura 4 (A) Socorrista nas inundações do Rio Grande do Sul. (B) Interior de um abrigo. Fotografias de Patrick Nascimento e Guilherme Ladwig Tejada, respectivamente.

Utilizando o teste de Qui-quadrado de Pearson, verificou-se que as dermatoses infecciosas ocorreram mais no gênero feminino e a do grupo dos traumas/ferimentos no grupo masculino ($p < 0,05$). A análise de variância ANOVA demonstrou que havia diferenças entre idades que acometiam os diferentes grupos de dermatoses ($p < 0,05$); nos testes Pos-HOC, utilizando o Teste de Tukey, verificou-se que o

grupo miscelânea ou não especificadas apresentava idade maior que os três outros grupos, com $p < 0,05$. As médias etárias entre os pacientes com dermatoses infecciosas, inflamatórias e traumáticas foram de 29,4 anos, 24,0 anos e 31,6 anos, respectivamente, enquanto aqueles com miscelânea ou não especificadas apresentaram média de 40,3 anos.



Figura 5 (A) Voluntários da Dermatologia, com doações de medicamentos em área de triagem e acolhimento. (B) Dermatologistas da SBD-RS unidos para o auxílio aos desabrigados. Fotografias de Mariele Bevilaqua e SBD-RS, respectivamente.

Tabela 1 Dermatose principal (n = 371) e o total das dermatoses (n = 423), incluindo a principal e as encontradas adicionalmente ao exame físico, diagnosticadas no período das inundações no Rio Grande do Sul, Brasil, 2024

Dermatose	Dermatose principal, n (%)	Total das dermatoses, n (%)
Pediculose	62 (16,7%)	65 (15,4%)
Traumas e ferimentos (incluindo escoriações por trauma, lacerações, cortes)	57 (15,4%)	59 (13,9%)
Infecções bacterianas (impetigo, celulite, erisipela, donovanose, sífilis)	47 (12,7%)	60 (14,2%)
Outras dermatoses com diagnóstico	35 (9,4%)	43 (10,2%)
Micoses superficiais e profundas (dermatofitoses, esporotricose)	34 (9,2%)	41 (9,7%)
Escabiose	23 (6,2%)	26 (6,1%)
Picada de inseto	17 (4,6%)	20 (4,7%)
Dermatoviroses (herpes simples e herpes-zóster)	16 (4,3%)	17 (4%)
Dermatite de contato (incluindo escoriações por prurido decorrente da água da enchente)	16 (4,3%)	20 (4,7%)
Dermatoses não especificadas	16 (4,3%)	16 (3,9%)
Dermatite seborreica	11 (3%)	15 (3,5%)
Mordidas de cachorro e gato	9 (2,4%)	9 (2,1%)
Prurido sem causa identificável	8 (2,2%)	8 (1,9%)
Dermatite atópica	5 (4%)	17 (4%)
Dermatite área das fraldas	3 (0,8%)	4 (0,9%)
Onicriptose	2 (0,5%)	3 (0,7%)

Tabela 2 Grupos de dermatoses principais e gêneros em abrigados e socorristas, no período das inundações no Rio Grande do Sul, Brasil, 2024 (n = 370)

Dermatoses	Feminino	Masculino	Total
Infeciosas	107 (56,6%) ^a	75 (41,4%)	182 (49,2%)
Inflamatórias	26 (13,8%)	19 (10,5%)	45 (12,2%)
Traumas e ferimentos	31 (16,4%)	52 (28,7%) ^a	83 (22,4%)
Miscelânea	25 (13,2%)	35 (19,3%)	60 (16,2%)
Total	189	181	370

^a p < 0,05.



Figura 6 Pediculose (lêndeas), a afecção mais diagnosticada nos abrigos.



Figura 7 Foliculites em socorrista.

Discussão

As inundações são transbordamentos de expansão de água ocasionadas por desastres hidrometeorológicos e geofísicos, e são o mais frequente tipo de desastre climático (perfazendo 40% das calamidades), a nível global, com mais de 50.000 mortes registradas na última década.³

A par do desastre humanitário direto, com perdas de vidas e geração de refugiados climáticos, destacam-se como



Figura 8 Equimoses por traumas, após salvamento.

consequências das inundações a destruição urbana e rural e o dano econômico na reestruturação dos múltiplos pilares das sociedades atingidas.

O cenário do aumento da ocorrência de eventos extremos está posto, com o aumento da temperaturas, elevações dos níveis dos oceanos e maiores precipitações de chuvas – em intensidade e frequência – alertado pela ciência há décadas, e cabe ao conjunto das forças sociais dos países e às instituições de governança mundial liderarem um processo que alcance a desaceleração desses eventos, por meio da reconfiguração urbanística e de uma rede de proteção social e humanitária aos potencial e efetivamente atingidos.

Somados aos grandes eventos climáticos mundiais do século XXI – como os ocorridos em Bangladesh (2004), nos Estados Unidos (2005), no Haiti (2010), no Japão (2011), na Tailândia (2011) e no Paquistão (2010)³⁻⁵ –, ocorreu no Brasil, mais especificamente, a partir dos últimos dias de abril e no mês maio de 2024, o que foi reconhecido como o maior desastre climático da história do país. No estado do Rio Grande do Sul, as chuvas acima das médias em um período muito curto elevaram os níveis de rios importantes, com graves enchentes e inundações. Entre as cidades atingidas esteve a capital do estado, Porto Alegre, as cidades da região metropolitana, as do Vale do Rio Taquari, as margeadas pelo rio Jacuí e as da região sul do estado e costeiras à Lagoa dos Patos, como Rio Grande e Pelotas.¹

Mais de 2 milhões de pessoas foram atingidas de algum modo, e quase a totalidade das cidades do estado do Rio Grande do Sul; mais de 600.000 pessoas desalojadas, mais de uma centena de mortes e grande número de desaparecidos estão contabilizados. Fauna e flora, estruturas viárias, edificações residenciais e comerciais, sistemas educacionais e de saúde, diferentes áreas da economia – todo esse con-



Figura 9 Dermatite irritativa após contato com água das inundações.

junto foi severamente atingido na crise climática extrema do RS.¹

No contexto das inundações, uma série de fatores patogênicos são alçados à preocupação iminente à saúde humana. Há potencialmente contaminação de reservatórios de água potável e alimentos, contato com detritos e materiais químicos e exposição a agentes microbianos, principalmente através do sistema respiratório e digestório e por contato e quebra da barreira cutâneo-mucosa. Além disso, implicações psicológicas estão muito presentes e devem estar entre os itens de saúde a serem monitorizados.

Entre as doenças mais frequentemente encontradas estão as localizadas na pele, mucosas e fâneros. Em um estudo no Paquistão, 28% dos afetados por inundações apresentaram dermatoses.⁷ O período entre o 4° e o 28° dia após o desastre é o de maior risco para infecção de ferimentos e traumas e disseminação de doenças infecciosas. Além das infecções cutâneas, alterações causadas pela imersão, dermatite de contato e exacerbação de doenças cutâneas preexistentes são manifestações bem documentadas após desastres por enchentes.⁸

Um estudo com os bombeiros que atuaram nos resgates às vítimas do furacão Katrina nos Estados Unidos em 2005 e tiveram contato com a água das enchentes demonstrou que erupções cutâneas foram os sintomas mais relatados entre os afetados, seguido pelos respiratórios e gastrintestinais.⁹ Além disso, observou-se que os sintomas foram mais incidentes naqueles que tiveram contato mais prolongado com a água e entre os que tiveram contato da água com o nariz/boca ou olhos.⁹

O fato de ser o órgão imediatamente exposto a uma série de produtos de uma água contaminada, somado à dificuldade da manutenção de higiene nas condições de inundações, facilita a instalação das doenças de pele, que podem ser agrupadas nas categorias inflamatórias, infecciosas, traumáticas e miscelânea.

Na literatura vigente sobre o tema, encontram-se como as dermatoses mais comuns em cada grupo:^{6,7,10-12}

- Inflamatórias: dermatite de contato, prurido, miliária, prurido;
- Infecciosas/infestações: bacterianas/piodermites (impetigo, celulite, foliculite, furunculose, carbúnculo, abscessos), fúngicas (dermatofitoses, candidíase, micoses profundas), parasitoses (escabiose, pediculose, ancilostomíase cutânea, leishmaniose cutânea, amebíase, strongiloidíase, filariose, oncocercíase, tripassonomíase, entre outras), dermatite por cercária. As etiologias variam conforme a geografia e epidemiologia infecciosas locais;^{6,7,10-12}
- Traumáticas: lacerações, ferimentos corto-contusos (sangramentos e infecções secundárias como consequências);
- Miscelânea: reações a picadas de mosquitos, formigas e artrópodos (que podem ocasionar reações locais e sistêmicas), lesões de mordidas de cães (podem ser infectadas pela flora canina e/ou transmitir doenças graves, como a raiva), picadas de cobras e suas consequências, síndrome de imersão dos pés e psicodermatoses.

Acrescenta-se a esses grupos de doenças dermatológicas afecções já existentes e que são agravadas pelo desastre climático (p. ex., dermatite atópica, psoríase, urticária/angioedema, doenças do tecido conjuntivo, doenças bolhosas autoimunes) e as que podem ser induzidas posteriormente, pela influência das condições psicológicas pós-desastre, como vitiligo, alopecia areata, psoríase e urticária.^{8,9}

A seguir, destacam-se duas condições clínicas dermatológicas de maior relevância clínico-epidemiológica, seguindo inundações.

- Inflamatórias: a dermatite de contato é mais frequente das síndromes inflamatórias. A barreira cutânea afetada pela imersão longa e pelo contato com produtos que ocasionam dano epitelial permite maior permeabilidade, e substâncias variadas entram em contato com o interior cutâneo. Há uma indução de resposta inflamatória aguda, imediata, pela liberação de mediadores inflamatórios liberados pelos queratinócitos. A depender da duração e composição da água, a fase aguda se prolonga para dias de sintomas, como ardor (mais do que o prurido), lesões eritematosas, vesiculares e erosadas. As mãos e os pés são as topografias mais acometidas. Há a possibilidade de infecções sobrejacentes.¹²
- Infecções/infestações cutâneas: a introdução de agentes microbianos via tegumento cutâneo-mucoso é uma grande preocupação durante e após as inundações. As infecções bacterianas mais frequentemente são polimicrobianas. As principais causas de piodermites leves ou graves são *Staphylococcus* sp., *Corynebacterium* sp., *Aeromonas* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Clostridium*, *Burkholderia pseudomallei*, *Vibrio* sp. (inundações pelo mar), *Leptospira*, *Streptococcus* sp., *Cromocaterium violaceum*, *Micobacterium ulcerans* e outras micobactérias não tuberculosas. Clinicamente pode haver lesões de impetigo, celu-

lite/erisipela, abscessos, nódulos, gomas e tumorações ulceradas.^{10,12,13}

Entre as infecções fúngicas, destacam-se os dermatófitos, não dermatófitos, leveduras e agentes de micoses profundas, como *Fonsecae pedrosoi*, *Blastomyces* spp., *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Absidia* spp. Clinicamente, *tineas pedis/interdigitalis/manum/inguinum* são as formas de apresentação mais comuns, pois predominam as infecções por dermatófitos.^{12,13} Muito frequente é a sobreposição de agentes, incluindo infecção bacteriana e fúngica no mesmo sítio.^{11–13} Entre as infestações, destacam-se a escabiose e a pediculose, ambas facilitadas em sua disseminação pelos grandes agrupamentos humanos em alojamentos coletivos pós-desastre.¹⁰

A escabiose pode ocasionar intenso prurido e tornar-se um risco para infecções bacterianas graves, particularmente em pessoas imunossuprimidas prévias por condições nutricionais, doenças ou medicamentos. A pediculose é citada como a infestação mais frequente, atingindo adultos e, particularmente, crianças. Diante das escoriações, também torna-se um risco para sobreposições de infecções.¹⁰

Após a identificação das doenças dermatológicas, é importante que o manejo terapêutico seja célere para evitar a disseminação e o agravamento das mesmas.¹³

O presente estudo descreve achados dermatológicos em uma série de casos da maior crise climática de uma grande região brasileira. Foi reconhecido, entre abrigados e/ou socorristas, o perfil etário (idade média e mediana ao redor dos 30 anos, com ampla faixa etária), sendo os gêneros feminino e masculino igualmente afetados. Foram avaliadas 371 pessoas com dermatoses. Entre a principal dermatose e outras existentes ao exame físico, somaram-se 423 diagnósticos dermatológicos realizados por equipe médica. Os dermatologistas avaliaram prospectivamente os pacientes ou retrospectivamente, por meio de fichas/prontuários, os quais foram preenchidos por médicos, dermatologistas ou não. Outras limitações do estudo: o diagnóstico foi sempre clínico, pois não havia a possibilidade de utilização de exames complementares. Como não era um estudo de coorte (longitudinal), não houve seguimento dos pacientes a médio-longo prazo (outras dermatoses poderiam ter surgido em semanas a meses).

Entre as dermatoses, destacam-se a pediculose, as infecções bacterianas e/ou traumáticas/ferimentos. Quando classificadas em inflamatórias, infecciosas, traumáticas e miscelânea, observou-se que as infecciosas foram as mais frequentes, correspondendo a quase metade dos afetados.

A pediculose – a dermatose mais frequente diagnosticada neste estudo – certamente despontou pelas características dos abrigos, onde o agrupamento muito próximo entre as pessoas era extremamente comum. Somada à escabiose, verificou-se que mais de 20% das pessoas estavam afetadas por alguma dermatoparasitose.

Os traumas e ferimentos decorrentes das enchentes e resgate foram a segunda condição mais prevalente como dermatose principal, seguidos das infecções bacterianas. Além disso, uma ampla gama de outras doenças dermatológicas, muitas inflamatórias e miscelânea, incluindo as pré-existentes, foram observadas.

As dermatoses inflamatórias – muito destacadas pela literatura – apareceram, mas sem maior destaque. Provavelmente, como o estudo não envolveu a abrangência completa das pessoas atingidas e os diagnósticos ocorreram a partir de casos que procuravam o auxílio médico, houve subdiagnóstico deste grupo.

A impossibilidade de utilização de recursos diagnósticos complementares e/ou a avaliação por médicos não especialistas provavelmente contribuiu para que uma parcela de dermatoses incluídas no grupo miscelânea não fosse diagnosticada com certeza – foram as “dermatoses não especificadas” (n = 16 ou 3,9% do total).

Em relação a associações observadas, as dermatoses infecciosas ocorreram mais no gênero feminino, e a do grupo dos traumas/ferimentos no masculino (p < 0,05). Não há como ter certeza das razões dessas diferenças, mas pode-se suspeitar que os homens tenham se envolvido de maneira mais intensa nas atividades que envolveram força na sobrevivência, e que as mulheres tenham estado mais tempo em contato com água contaminada.

A ciência, há décadas, tem se posicionado e orientado a sociedade e os governos no sentido de reorganizar ações que gerem impacto no clima do planeta e em sua viabilidade. De acordo com Menegat et al., há medidas necessárias para capacitar a governança na promoção da sustentabilidade mundial, dentre as quais destacamos: a) realizar políticas do setor público que promovam o gerenciamento sustentável dos recursos e o desenvolvimento social; e b) comprometer o setor privado, por meio de acordos e programas, a respeitar e apoiar as estratégias locais para o desenvolvimento sustentável nas áreas que investem e operam.¹⁴

As crianças e os idosos, assim como indivíduos com comorbidades ou imunossupressão, estão sob maior risco de sofrer com as doenças relacionadas às inundações.⁸ Também já foi demonstrado que a população de mais baixa renda está mais vulnerável aos efeitos de catástrofes, assim como a população negra e hispânica, em geral por residirem em áreas que estão mais suscetíveis aos efeitos das águas.⁸ De fato, são de fundamental importância as políticas públicas para melhorias da saúde geral dessas populações e, especialmente, de suas condições habitacionais, incluindo alternativas viáveis de moradia que diminuam a ocupação das áreas de risco.

Este estudo apresenta características ímpares e singularidade histórica: foi elaborado em meio a uma crise climática extrema, traduz um grande movimento de voluntários dermatologistas e da Sociedade Brasileira de Dermatologia, seccional Rio Grande do Sul, e apesar de suas intrínsecas limitações, pode tornar-se referência para futuras ações que se façam necessárias. Como limitações, é possível descrever que a pesquisa foi realizada em abrigos, com parcela de dados avaliados retrospectivamente. Além disso, não houve utilização de exames complementares para os diagnósticos e também não contemplou os pacientes que necessitaram de hospitalização.

Conclusão

No maior episódio de crise climática extrema brasileira, as enchentes e inundações no estado do Rio Grande

do Sul em 2024, a Dermatologia foi uma especialidade muito importante no atendimento aos afetados, pois dermatoses variadas ocorreram, principalmente as infecciosas (em particular, pediculose, bacterianas, micoses e escabiose), as traumáticas/por ferimentos e as inflamatórias. As dermatoses infecciosas foram mais prevalentes no gênero feminino, enquanto as traumáticas no gênero masculino.

Reforçamos o papel do médico dermatologista nesse contexto, prestando atendimento junto aos afetados, bem como orientando demais colegas no manejo das doenças de pele evidenciadas durante as enchentes.

Suporte financeiro

Nenhum. O presente estudo contou com apoio da Sociedade Brasileira de Dermatologia – seção Rio Grande do Sul (SBD RS).

Contribuição dos autores

Analupe Webber: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Cíntia Cristina Pessin: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Gabriela Agne Magnus: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Guilherme Ladwig Tejada: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Isadora da Rosa Hoefel: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Jacqueline Sarmento Fernandes: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Juliana Catucci Boza: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Juliano Peruzzo: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Marcelo Balbinot Lucca: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Mariele Bevilacqua: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Monica Zechmeister Berg: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Nathália Hoffmann Guarda Aguzzoli: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Renata Alves Sanseverino: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Rosemarie Mazzuco: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Taciana Dal'Forno Dini: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Vanessa Santos Cunha: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Veronica Hamann Aita: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Renan Rangel Bonamigo: Contribuiu de forma ativa na coleta de dados e aprovou a versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

À Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínica de Porto Alegre, pela celeridade da análise do projeto. Aos coordenadores de abrigos, pela compreensão e disponibilidade.

Dedicatória

Este artigo é dedicado a todos os diretamente impactados pela crise climática do Rio Grande do Sul e aos envolvidos na proteção do clima mundial.

Referências

- Defesa Civil do Rio Grande do Sul [Internet]. Defesa Civil do Rio Grande do Sul. 2024. Disponível em: <<https://defesacivil.rs.gov.br/inicial>>.
- Belzer A, Parker ER. Climate change, skin health, and dermatologic disease: a guide for the dermatologist. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:577–93.
- Junejo MH, Khan S, Larik EA, Akinkugbe A, O'Toole EA, Sethi A. Flooding and climate change and its effect on skin disease. *J Invest Dermatol*. 2023;143:1348–50.
- Baqir M, Sobani ZA, Bhamani A, Bham NS, Abid S, Farook J, Beg MA. Infectious diseases in the aftermath of monsoon flooding in Pakistan. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2.
- Tempark T, Lueangarun S, Chatproedprai S, Wananukul S. Flood-related skin diseases: a literature review. *Int J Dermatol*. 2013;52:1168–76.
- Amin F, Luxmi S, Ali F, Fareeduddin M. Flood 2022 in Pakistan: managing medical flood relief camps in a developing country. *J Family Med Prim Care*. 2023;12:194–200.
- Alderman K, Turner LR, Tong S. Floods and human health: a systematic review. *Environ Int*. 2012;47:37–47.
- Parker ER, Mo J, Goodman RS. The dermatological manifestations of extreme weather events: a comprehensive review of skin disease and vulnerability. *J Clim Chang Health*. 2022;8:100162.
- Tak S, Bernard BP, Driscoll RJ, Dowell CH. Floodwater exposure and the related health symptoms among firefighters in New Orleans. *Louisiana* 2005. *Am J Ind Med*. 2007;50:377–82.
- Bandino JP, Hang A, Norton SA. The infectious and noninfectious dermatological consequences of flooding: a field manual for the responding provider. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:399–424.
- Kurien AJ, Roy J, Das K. Flood dermatoses: a literature review. *IP Indian J Clin Exp Dermatol*. 2022;8:217–22.
- Dayrit JF, Bintanjoyo L, Andersen LK, Davis MDP. Impact of climate change on dermatological conditions related to flooding: update from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Int J Dermatol*. 2018;57:901–10.
- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Tele Saúde RS. Rio Grande do Sul, Secretaria Estadual da Saúde. What is the management of skin infections related to exposure to water? Porto Alegre: Tele Saúde RS-UFRGS. [Acesso em 17 mai. 2024]. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/telessaude/perguntas/qual-o-manejo-da-exposicao-a-agua/>>.
- Menegat R, Porto ML, Carraro CC, Fernandes LAD. *Environmental Atlas of Porto Alegre*. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS; 1998.

CARTAS - INVESTIGAÇÃO

Primeiro caso de *Trichophyton indotineae* no Brasil: critérios clínicos, micológicos e identificação genética de resistência à terbinafina^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Os dermatófitos resistentes à terbinafina são atualmente um problema de saúde global, particularmente *Trichophyton indotineae*. A terbinafina, potente antifúngico no combate aos dermatófitos, inibe a enzima esqualeno epoxidase (SQLE), restringindo o crescimento fúngico ao interferir na biossíntese do ergosterol; mutações pontuais nos genes *SQLE* são a principal causa de resistência aos antifúngicos.¹

Trichophyton indotineae, anteriormente denominado *T. mentagrophytes* variedade VIII, apresenta frequentemente mutações no gene *SQLE*.^{2,3} Apresentamos o primeiro relato de paciente diagnosticado no Brasil com dermatofitose causada por *T. indotineae* resistente à terbinafina.

Paciente do sexo masculino, de 40 anos, sem comorbidades, natural do Brasil e proveniente de Londres, relatou lesões eritemato-descamativas pruriginosas nos membros inferiores e glúteos iniciadas em janeiro de 2024 (fig. 1). O paciente relatou viagens curtas e frequentes durante o segundo semestre de 2023 para Áustria, Eslováquia, Hungria e Polônia em agosto, e para Escócia e Turquia em novembro e dezembro. Ele procurou atendimento dermatológico em Piracicaba (SP, Brasil), onde foram observados, ao exame micológico direto, presença de hifas septadas hialinas, e na cultura utilizando-se Agar Sabouraud e Mycosel®, crescimento de *T. mentagrophytes*. O paciente foi diagnosticado com quadro de der-



Figura 1 Aspecto clínico das lesões de dermatofitose causada por *Trichophyton indotineae* acometendo região posterior de membros inferiores.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.01.001>

☆ Como citar este artigo: Veasey JV, Gonçalves RDJ, Valinoto GCJ, Carvalho GSM, Celestrino GA, Reis APC, et al. First case of *Trichophyton indotineae* in Brazil: clinical and mycological criteria and genetic identification of terbinafine resistance. An Bras Dermatol. 2025;100:557–60.

☆☆ Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.



Figura 2 Aspecto clínico da recidiva da dermatofitose causada por *Trichophyton indotineae* acometendo face anterior da coxa direita.

matofitose; terbinafina foi prescrita na dose de 500 mg/dia por 14 dias, em março de 2024.

Embora sem melhora clínica, o paciente retornou a Londres; em maio de 2024, consulta mantendo as lesões nas mesmas localizações (fig. 2). Nessa oportunidade, prescreveu-se itraconazol 200 mg/dia por 14 dias, com remissão clínica completa. No entanto, evoluiu com recaída após a descontinuação do tratamento, quando foi prescrito fluconazol 150 mg/dia por sete dias, que se mostrou ineficaz. Com novo ciclo de tratamento com itraconazol na mesma posologia, o paciente evoluiu com o mesmo resultado: boa resposta inicial seguida de recaída quatro dias após a descontinuação do tratamento. Realizou-se coleta de raspado cutâneo para nova análise micológica, e tratamento com itraconazol foi prescrito novamente. Houve melhora do quadro, e o paciente retornou à Inglaterra, perdendo mais uma vez o seguimento dermatológico.

Nesse cenário de dermatofitose disseminada refratária à terbinafina, mas suscetível ao itraconazol, evidência microbiológica

sugestiva do complexo de espécies *T. mentagrophytes/T. interdigitale*, e histórico de viagens internacionais frequentes, fortemente sugeriu-se tratar de um caso de *T. indotineae*. Com o material da segunda coleta foi confirmada essa suspeita, identificado o isolado como *T. indotineae* resistente a terbinafina e fluconazol pela análise dos exames micológicos (fig. 3) associados ao sequenciamento de DNA da região do espaçador transcrito interno (ITS) do DNA ribossômico. O gene *SQL* também foi amplificado e sequenciado usando os primers descritos.⁴ As sequências foram depositadas no GenBank sob o número de acesso PQ634380 (*T. indotineae*) PQ655447 (*SQL*). As sequências empregadas são mostradas na figura 4. Além disso, o teste de suscetibilidade antifúngica para terbinafina, fluconazol e itraconazol foi realizado pelo método de referência de microdiluição em caldo *in vitro* descrito pelo EUCAST (E.DEF 9.4).

O isolado pesquisado é resistente à terbinafina e fluconazol, com valores de concentração inibitória mínima (CIM) de $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ (valor limite superior) e $8 \mu\text{g/mL}$, respectivamente; e suscetível ao itraconazol (valor CIM de $0,064 \mu\text{g/mL}$). Os resultados do sequenciamento revelaram duas mutações de resistência à terbinafina (Phe³⁹⁷Leu e Thr⁴¹⁴His).

Na última década, *T. indotineae* causou grandes surtos de infecções graves e difíceis de tratar por todo o mundo. As lesões podem ser atípicas com múltiplas morfologias, incluindo placas concêntricas eritematosas, escamosas, papuloescamosas e pustulosas, além de quadros modificados por uso de corticoides tópicos.⁵

Casos de *T. indotineae* resistentes à terbinafina descritos são frequentemente introduzidos por imigrantes de países endêmicos.^{5,6} A alta taxa de transmissão inter-humana é um forte contribuinte para sua disseminação; casos familiares representam cerca de 50% dos pacientes, e o compartilhamento de fômites é um denominador comum.⁵⁻⁸ No entanto, poucos casos foram relatados até o momento, principalmente em virtude de identificação incorreta e subnotificação.⁶ Esse pode ser o cenário no Brasil, onde a dermatofitose resistente à terbinafina pode estar sendo negligenciada, visto que a identificação etiológica de dermatófitos permanece desafiadora, pois o sequenciamento de DNA não é usado rotineiramente no diagnóstico de micoses superficiais.

O surgimento de *T. indotineae* resistente à terbinafina é notável considerando sua frequência de até 75% em comparação com 44% para *T. rubrum*.^{9,10} Esse fenômeno pode estar ligado a uso inadequado de antibióticos, antifúngicos e corticosteroides, mudanças climáticas e uso indiscriminado de pesticidas e o retorno de movimentos migratórios intensos vistos após a pandemia de COVID-19.^{7,8}

Apresentamos o primeiro relato de dermatofitose causada por *T. indotineae* no Brasil, com a evolução típica de resistência terapêutica a diversos antifúngicos e resistência à terbinafina associada a mutações do gene *SQL*. As caracterizações fenotípica e geno-



Figura 3 Exames micológicos de *Trichophyton indotineae*. (A) Exame microscópico direto (com 10% de KOH) em microscopia de luz (400 \times) evidenciando hifas septadas hialinas ramificadas e arthroconídios. (B) Macromorfologia de cultura de fungos em meio Sabouraud de anverso branco aveludado e reverso com pigmento amarelo claro. (C) Micromorfologia em microscopia de luz (400 \times), corada com azul de lactofenol, evidenciando presença de numerosos microconídios piriformes e clavados e macroconídios septados em forma de fuso.



Figura 4 Alinhamento do gene *SQLE* sob alinhamento de múltiplas seqüências CLUSTAL no BioEdit. As seqüências de aminoácidos de *SQLE* do isolado *T. indotineae* IMT-1778 (MGS) foram comparadas com a seqüência de referência da cepa *T. mentagrophytes* TIMM2789 (GenBank acc. n° KU242352.) e do isolado *T. interdigitale* DK-Tinterdig-WT (GenBank acc. n° OM313312.1), bem como seqüências *SQLE* de cepas *T. indotineae* resistentes à terbinafina (GenBank acc. n° MW187976, MW187980, MW187981, MW187987, MW187998, MW188000, MW188003, MW188016, MW188020, MW188025, ON863900, ON863899, OQ054983 e OQ054984). As substituições de aminoácidos que foram consideradas diferentes no isolado IMT-1778-MGS são apresentadas, e suas posições são mostradas em caixas vermelhas.

típica foram essenciais para o diagnóstico e escolha terapêutica adequados, mas a resistência à terbinafina dificulta as opções de tratamento e ressalta a necessidade de melhor vigilância, estratégias de prevenção e abordagens terapêuticas alternativas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

John Verrinder Veasey: Concepção e o desenho do estudo; Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; Participação efetiva na orientação da pesquisa; Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Revisão crítica da literatura; Aprovação final da versão final do manuscrito.

Renata Diniz Jacques Gonçalves: Obtenção, análise e interpretação dos dados; Participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; Aprovação final da versão final do manuscrito.

Guilherme Camargo Julio Valinoto: Aprovação final da versão final do manuscrito; Revisão crítica da literatura.

Gustavo de Sá Menezes Carvalho: Aprovação final da versão final do manuscrito; Revisão crítica da literatura.

Giovanna Azevedo Celestrino: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura.

Ana Paula Carvalho Reis: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura.

Ana Paula Cordeiro Lima: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura.

Antonio Charlys da Costa: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura.

Marcia de Souza Carvalho Melhem: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura.

Gil Benard: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura.

Maria Gloria Teixeira Sousa: Concepção e o desenho do estudo; Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; Participação efetiva na orientação da pesquisa; Revisão crítica da literatura; Aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, et al. Terbinafine Resistance of Trichophyton Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00115–117.
- Kano R, Kimura U, Kakurai M, Hiruma J, Kamata H, Suga Y, et al. Trichophyton indotineae sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. *Mycopathologia*. 2020;185:947–58.
- Cañete-Gibas CF, Mele J, Patterson HP, Sanders CJ, Ferrer D, Garcia V, et al. Terbinafine-Resistant Dermatophytes and the Presence of Trichophyton indotineae in North America. *J Clin Microbiol*. 2023;61:e0056223.
- Jia S, Long X, Hu W, Zhu J, Jiang Y, Ahmed S, et al. The epidemic of the multiresistant dermatophyte. *Front Immunol*. 2022;13:1113065.
- Khurana A, Sharath S, Sardana K, Chowdhary A. Clinico-mycological and therapeutic updates on cutaneous dermatophytic infections in the era of Trichophyton indotineae. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91:315–23.
- Bortoluzzi P, Prigitano A, Sechi A, Boneschi V, Germiniasi F, Esposto MC, et al. Report of terbinafine resistant Trichophyton spp. in Italy: Clinical presentations, molecular identification, antifungal susceptibility testing and mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*. 2023;66:680–7.
- Seidel D, Wurster S, Jenks JD, Sati H, Gangneux JP, Egger M, et al. Impact of climate change and natural disasters on fungal infections. *Lancet Microbe*. 2024;5:e594–605.
- Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, Rajeev M, Rasambainarivo F, Rice BL, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:193–205.
- Bishnoi A, Vinay K, Dogra S, Bishnoi A, Vinay K, Dogra S. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:250–1.
- Ebert A, Monod M, Salamin K, Burmester A, Uhrlaß S, Wiegand C, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses*. 2020;63:717–28.

John Verrinder Veasey ^{a,b,*},
 Renata Diniz Jacques Gonçalves ^c,
 Guilherme Camargo Julio Valinoto ^b,
 Gustavo de Sá Menezes Carvalho ^b,
 Giovanna Azevedo Celestrino ^d,
 Ana Paula Carvalho Reis ^d,
 Ana Paula Cordeiro Lima ^e,
 Antonio Charlys da Costa ^f,
 Marcia de Souza Carvalho Melhem ^d,
 Gil Benard ^d e Maria Gloria Teixeira Sousa ^d

^a Clínica de Dermatologia, Hospital da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Disciplina de Dermatologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Clínica Privada, Piracicaba, Brasil

^d Laboratório de Micologia Médica, Divisão de Dermatologia Clínica, Instituto de Medicina Tropical, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^e Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^f Laboratório de Virologia, Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: johnvveasey@gmail.com (J.V. Veasey).

Recebido em 29 de novembro de 2024; aceito em 15 de janeiro de 2025

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.02.001>

2666-2752/ © 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Caracterização *in vitro* de biofilme produzido por *Fusarium oxysporum*, um agente de onicomicose^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Onicomicose causada por fungos não dermatófitos, como *Fusarium* spp., é mais prevalente do que se pensava anteriormente, especialmente em climas mais quentes.¹ Além disso, a onicomicose tem sido atualmente atribuída a fungos que se organizam em forma de biofilme.² O biofilme é uma comunidade microbiana complexa, altamente aderida à unha e cercada por matriz que fornece proteção e resistência antifúngica.^{2,3}

O grupo de pesquisa dos autores tem estudado o gênero *Fusarium* spp. como agente de onicomicose em hospedeiros imunocompetentes. Foi relatada sua alta prevalência na região estudada, e foram estabelecidos critérios clínicos e laboratoriais para esse gênero como agente causal de onicomicose, determinando o perfil de suscetibilidade aos antifúngicos sistêmicos mais comumente usados no Brasil.⁴ Posteriormente, os autores provaram que *Fusarium* spp. usa a queratina ungueal como fonte única de nutrientes,⁵ e foram iniciados estudos sobre a etiopatogenia da onicomicose causada por *Fusarium* com base em modelo *ex vivo* usando fragmentos de unha humana estéril.³

Mais recentemente, foi relatado pelos autores, pela primeira vez, que *Fusarium oxysporum* é capaz de formar biofilme na unha humana como única fonte nutricional.^{6,7} Também foi descrita molécula orgânica volátil 2-etil-1-hexanol (2EH) como componente de *quorum sensing* capaz de modular tal biofilme.⁸ Essas descobertas foram relevantes para confirmar a etiopatogenia da onicomicose por *Fusarium*. Entretanto, não revelaram as características próprias do biofilme formado sob suporte nutricional. Assim, o presente estudo teve como objetivo caracterizar a formação de biofilme *in vitro* de

F. oxysporum, avaliando sua capacidade natural, durante sete dias, com disponibilidade controlada de nutrientes.

Este estudo foi conduzido com *F. oxysporum* CMRP2925 isolado de um caso de onicomicose descrito anteriormente.⁴ O isolado foi reativado para confirmar sua pureza e identificação, antes dos ensaios, e foi cultivado em meio Sabouraud Dextrose Agar (SDA; DifcoTM, MI, EUA) por sete dias a 25°C. Os biofilmes foram preparados de acordo com Galletti et al.,⁹ com algumas modificações. Suspensão contendo 1×10^7 conídios mL⁻¹ foi preparada em meio RPMI 1640 (Gibco, NY, EUA), com L-glutamina, bicarbonato de sódio, ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico 0,165M (pH 7,2) e glicose a 2%. Essa suspensão foi colocada em placas de microtitulação de fundo plano de 96 poços e incubada a 35°C em agitador a 110 rev min⁻¹, por sete dias. A cada 24 horas, o meio de cultura era renovado removendo 100 µL do líquido antigo e adicionando o mesmo volume de RPMI fresco. Durante os sete dias, os biofilmes foram avaliados sob diferentes aspectos, como descrito anteriormente.^{6,9} Resumidamente, a viabilidade celular foi avaliada pela contagem de unidades formadoras de colônias (UFC), quantificação da biomassa total por violeta cristal, atividade metabólica pelo ensaio de redução do sal de tetrazólio, 2,3-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-([fenilamino]carbonil)-2H hidróxido de tetrazólio (XTT), caracterização da matriz extracelular (MEC) e observação da estrutura do biofilme por microscopia eletrônica de varredura (MEV).

No geral, as características do biofilme foram semelhantes, traçando paralelo entre maior suporte nutricional com RPMI e apenas tecido ungueal.⁶ Em ambas as situações, foi possível mostrar que o terceiro e quarto dias foram críticos. Em meio rico e pH neutro, o número de UFC permaneceu constante em todos os momentos (fig. 1A), desde o primeiro dia, com aumento da atividade metabólica no terceiro dia, estabilizando-se a partir desse momento. Perfil semelhante foi encontrado para proteínas e ácidos nucleicos. Curiosamente, os polissacarídeos foram significativamente consumidos até o terceiro dia, continuando a declinar gradualmente até o sétimo dia. Por outro lado, utilizando tecido ungueal como fonte nutricional, observou-se aumento de UFC até o terceiro dia, alta atividade metabólica apenas no quarto dia, enquanto o aumento de proteínas e carboidratos ocorreu tardiamente, corroborando os resultados dos ácidos nucleicos.⁶ Essas diferenças podem ser atribuídas à disponibilidade de nutrientes, com renovação diária do meio RPMI (alimento à vontade), e ao fato de que no tecido ungueal (alimento restrito), o próprio fungo necessitou de período de adaptação.

Além disso, foi observado aumento progressivo na quantidade de biomassa (fig. 1B) entre o primeiro e o terceiro dias, seguido de estabilidade, o que parece estar associado ao consumo de polissacarídeos (fig. 2), componente fundamental durante o desenvolvimento

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.005>

☆ Como citar este artigo: Barros ILE, Veiga FF, Estivalet Svidzinski TI. *In vitro* characterization of biofilm produced by *Fusarium oxysporum*, an onychomycosis agent. An Bras Dermatol. 2025;100:560–3.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

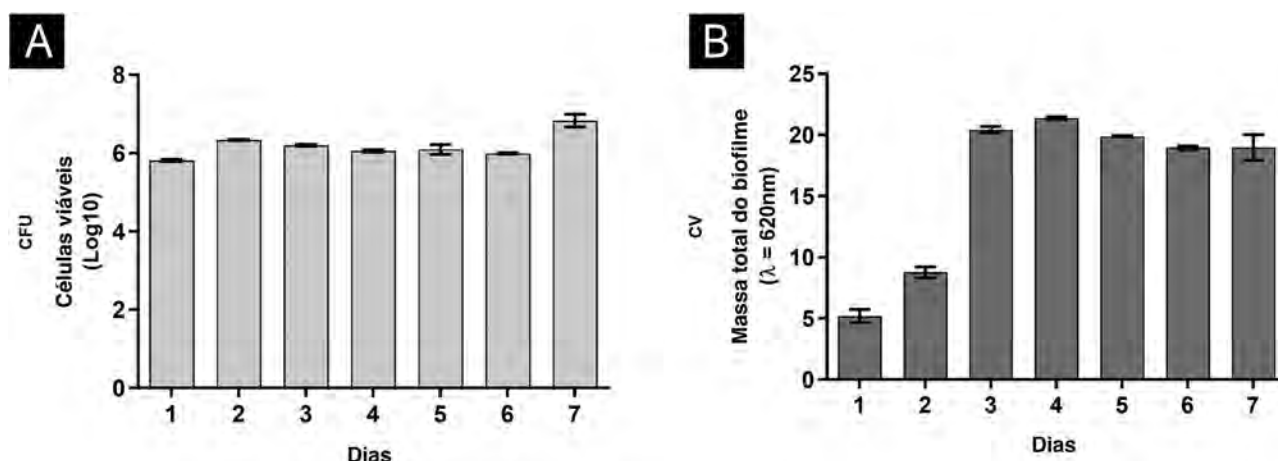


Figura 1 Caracterização do biofilme produzido por *Fusarium oxysporum* em placas de poliestireno de fundo plano de um a sete dias, em meio RPMI. (A) Número de células viáveis pela contagem de unidades formadoras de colônias (UFC). (B) Massa total do biofilme pela coloração cristal violeta (CV).

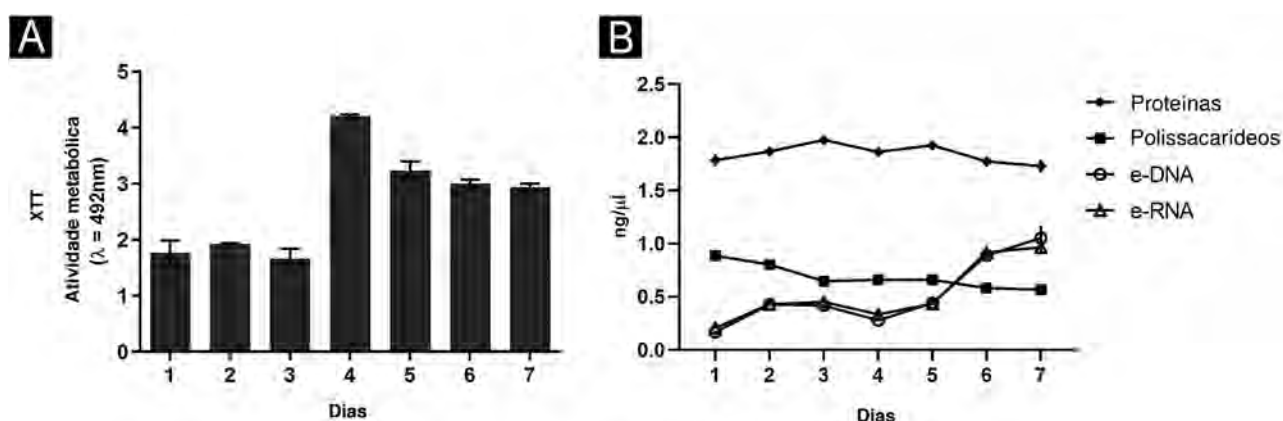


Figura 2 Caracterização do biofilme produzido por *Fusarium oxysporum* em placas de poliestireno de fundo plano de um a sete dias, em meio RPMI. (A) Atividade metabólica por redução de XTT. (B) Quantificação da matriz extracelular (MEC): proteínas, polissacarídeos, DNA e RNA extracelular.

e manutenção do biofilme. Levando-se em consideração que as UFC permaneceram estáveis, esse aumento foi atribuído à grande produção de MEC, em ambiente rico. O aumento da atividade metabólica (fig. 2) reflete-se na síntese de proteínas e ácidos nucleicos, principalmente eRNA. A produção de proteínas parece ser crucial no processo de formação do biofilme e suporte de todo o sistema.^{6,10} Essa ideia é reforçada pelos altos níveis de XTT e eDNA, a partir do quarto dia, uma vez que esse ácido nucleico é necessário em atividades que demandam energia celular, como a construção de um biofilme maduro.¹⁰ A estrutura do biofilme começou pela formação de monocamada celular e, em sete dias, foi observada estrutura tridimensional altamente complexa (figs. 3A e B).

Assim, é lógico supor que a capacidade do *F. oxysporum* de produzir biofilme seja intrínseca. O suporte nutricional parece apenas facilitar as primeiras horas de sua formação, além de favorecer a produção de maior quantidade de componentes bioquímicos associados à maturação e estabilidade do biofilme. Portanto, a presente experiência chama a atenção para as habilidades naturais desse fungo, antes restritas ao interesse ambiental, agrícola e animal. Provavelmente, a seleção natural induzida por pesticidas facilitou sua adaptação aos tecidos humanos. Os autores conseguiram mostrar que seu potencial de virulência (aqui a eficiência na produção de biofilme) é mantido independentemente da adição de suporte nutricional. Esse comportamento, portanto, permite considerar o gênero *Fusarium* spp. patógeno primário de interesse em Dermatologia.

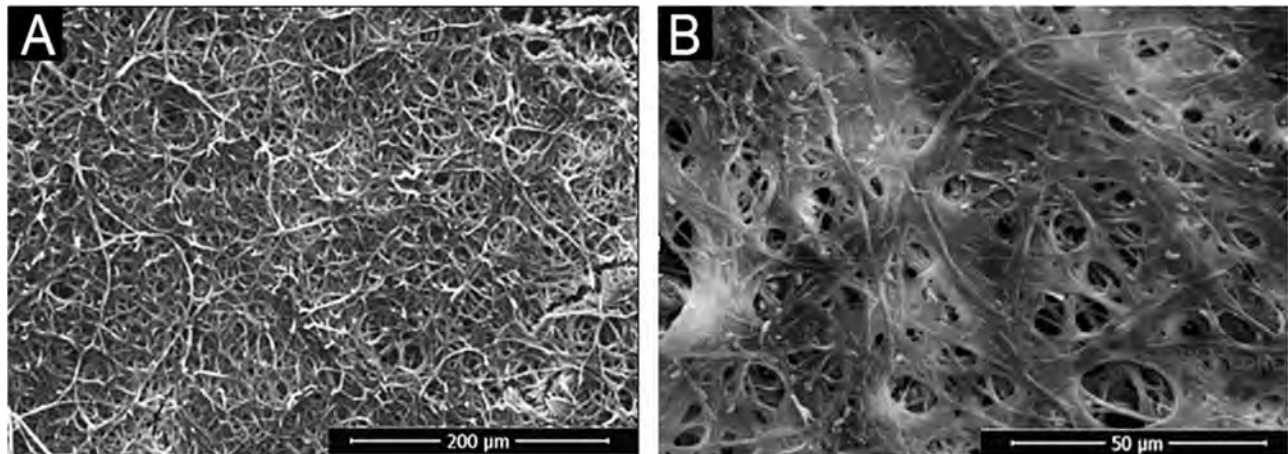


Figura 3 Ilustração de microscopia eletrônica de varredura (MEV) da estrutura do biofilme de *Fusarium oxysporum* de quatro dias. (A) Destalhe da organização estrutural do biofilme, o entrelaçamento e a compactação das hifas (500×). (B) Maior aumento, mostrando a matriz extracelular produzida (2.000×).

Suporte financeiro

Este trabalho recebeu suporte financeiro parcial da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) (Código Financeiro 001, por meio de bolsa concedida a ILEB); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (Processo número 3128262023-0 concedido a TIES) e INCT-CERBC, 2022, Processo número 406645/2022-1.

Contribuição dos autores

Terezinha Inez Estivalet Svidzinski: Concepção e planejamento do estudo; planejamento e revisão dos experimentos.

Isabella Letícia Esteves Barros: Concepção e planejamento do estudo e planejamento dos experimentos; realização dos experimentos e análise dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Flávia Franco Veiga: Realização dos experimentos e análise dos dados.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1972–90.
- Gupta AK, Daigle D, Carviel JL. The role of biofilms in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1241–6.
- Veiga FF, de Castro-Hoshino LV, Sato F, Bombassaro A, Vicente VA, Mendes V, et al. *Fusarium oxysporum* is an onychomycosis etiopathogenic agent. *Future Microbiol*. 2018;13:1745–56.
- Guilhermetti E, Takahachi G, Shinobu CS, Svidzinski TI. *Fusarium* spp. as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts. *Int J Dermatol*. 2007;46:822–6.
- Galletti J, Negri M, Grassi FL, Kioshima-Cotica ÉS, Svidzinski TI. *Fusarium* spp. is able to grow and invade healthy human nails as a single source of nutrients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:1767–72.
- Veiga FF, de Castro-Hoshino LV, Sato F, Baesso ML, Silva S, Negri M, et al. Characterization of a biofilm formed by *Fusarium oxysporum* on the human nails. *Int J Dermatol*. 2022;61:191–8.
- Veiga FF, de Castro-Hoshino LV, Rezende PST, Baesso ML, Svidzinski TIE. Insights on the etiopathogenesis of onychomycosis by dermatophyte, yeast and non-dermatophyte mould in ex vivo model. *Exp Dermatol*. 2022;31:1810–4.
- Veiga FF, Marcomini EK, Salvador A, Chiavelli LUR, Barros ILE, de Castro LV, et al. Detection of 2-ethyl-1-hexanol and its modulating effect in biofilm of *Fusarium oxysporum*. *Mol Microbiol*. 2024;122:630–42.
- Galletti J, Tobaldini-Valerio FK, Silva S, Kioshima ÉS, Trieverler-Pereira L, Bruschi M, et al. Antibiofilm activity of propolis extract on *Fusarium* species from onychomycosis. *Future Microbiol*. 2017;12:1311–21.
- Karygianni L, Ren Z, Koo H, Thurnheer T. Biofilm matrixome: extracellular components in structured microbial communities. *Trends Microbiol*. 2020;28:668–81.

Isabella Letícia Esteves Barros a,b,
Flávia Franco Veiga a,b
e Terezinha Inez Estivalet Svidzinski a,b,*

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

^b Laboratório de Micologia Médica, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mails: tiesvidzinski@uem.br, terezinha.svidzinski@gmail.com (T.I. Estivalet Svidzinski).

Recebido em 17 de outubro de 2024; aceito em 6 de novembro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.04.011>
2666-2752/ © 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia.
Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Infeção tuberculosa latente em pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos: estudo observacional^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Os imunobiológicos são terapia cada vez mais importante no contexto das doenças inflamatórias, principalmente na dermatologia, com inúmeros medicamentos aprovados.^{1,2} Entretanto, o uso desses agentes está associado a efeitos imunossupressores e, consequentemente, aumenta o risco de reativação de infecções latentes, como a tuberculose (TB).²

Diretrizes recentes recomendam a realização de triagem para TB antes do início do tratamento com qualquer agente imunobiológico, utilizando o teste tuberculínico (TT) ou o ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA, do inglês *interferon-gamma release assay*), e deve ser repetido anualmente em pacientes de alto risco. Nos pacientes que não são considerados de alto risco, essa triagem é particularmente importante para aqueles que recebem agentes anti-fator de necrose tumoral (TNF).³ Apesar da recomendação, isso não é feito com frequência na prática. O objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência de infecção por TB (avaliada por TT) em pacientes recebendo terapia imunobiológica para psoríase.

Este estudo foi realizado no Hospital Regional de Presidente Prudente, SP, Brasil, e foi iniciado após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (Protocolo: 65581122.0.0000.5515 – 18 de dezembro de 2023); apenas aqueles que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram incluídos. Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de psoríase, que estavam em uso de imunobiológicos há pelo menos seis meses e que haviam realizado TT antes do início do tratamento. Foram excluídos pacientes com doenças imunossupressoras ou histórico de TB.

O resultado do TT foi considerado negativo quando não houve formação de induração ou se esta foi <5 mm. A presença de induração com diâmetro \geq 5 mm quando o TT anterior foi 0 ou um aumento de 10 mm ou mais em relação ao valor do TT anterior, quando positivo, foi considerado indicativo de resultado positivo. Esses valores foram utilizados com base nas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil.^{4,5} Embora o IGRA seja um teste com maior especificidade no diagnóstico da infecção latente por tuberculose

(ILTB), ele tem alto custo e atualmente está disponível no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS) apenas para algumas condições selecionadas.⁶

Foram avaliados 85 pacientes com psoríase. Os imunobiológicos utilizados foram agentes anti-interleucina (IL) (77,6%), com 25 pacientes em uso de ustekinumabe, 30 em uso de secukinumabe e 11 em uso de risankizumabe, e agentes anti-TNF (22,4%), com 18 pacientes em uso de adalimumabe e um paciente em uso de etanercepte. Em 46 pacientes (63%) houve uso concomitante de metotrexato. A tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas dos pacientes com psoríase. A tabela 2 apresenta os dados sobre as características dos pacientes com resultados positivos para o segundo TT. Não foram observadas associações estatisticamente significantes para nenhuma das características avaliadas.

O segundo TT foi positivo, com diagnóstico de ILTB em 10 pacientes (11,7%), dos quais nove usavam um agente anti-IL (cinco secukinumabe, três ustekinumabe e um risankizumabe) e apenas um paciente usava um agente anti-TNF (adalimumabe). Apesar de a maior prevalência de ILTB ser observada em pacientes em uso de anti-ILs, não houve significância estatística, provavelmente porque a grande maioria dos pacientes incluídos no estudo estava em uso de anti-ILs. Esse resultado é semelhante ao observado em outro estudo também realizado no Brasil com pacientes reumatológicos em uso de anti-TNF, no qual o TT tornou-se positivo em 12,3% dos pacientes.⁷

Entre os 10 pacientes que apresentaram resultado positivo no segundo TT, oito apresentaram resultado negativo no primeiro TT, sugerindo que eles podem ter adquirido a infecção durante o uso de imunobiológicos. Isso provavelmente se deve ao fato de que a região onde o estudo foi realizado apresenta alta taxa de prevalência de TB. Entre os nove pacientes positivos que usaram anti-ILs, quatro já haviam usado um agente anti-TNF (um infliximabe e três adalimumabe), o que torna impossível inferir qual medicamento foi responsável pela positividade ou se isso ocorreu em virtude da soma dos efeitos das duas terapias. É importante enfatizar que nenhum dos pacientes desenvolveu TB ativa.

O TT tem certas limitações e pode apresentar resultados falso-positivos em virtude da vacinação com BCG e da exposição a micobactérias não tuberculosas. Os efeitos da vacinação com BCG nos resultados do TT são menores após 15 anos. Portanto, um teste fortemente positivo, com induração \geq 15 mm, tem maior chance de indicar infecção tuberculosa do que ser observado em decorrência da vacina.⁸ Como a vacina BCG no Brasil é administrada no primeiro ano de vida e os pacientes incluídos neste estudo tinham mais de 18 anos, a positividade observada no TT deve ser entendida como infecção tuberculosa latente real. Além disso, a maioria dos pacientes apresentou resultados > 15 mm, o que também reforça que a positividade do teste foi decorrente de infecção real. Resultados falso-negativos também podem ocorrer em virtude de problemas com o reagente, a administração ou interpretação imprecisa do teste ou ainda anergia tuberculínica em crianças e pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles que usaram metotrexato.⁵ Entretanto, essas possibilidades foram consideradas remotas, pois os kits PPD foram utilizados dentro do prazo de validade e mantidos em ambiente adequado, o teste foi realizado por profissional treinado e a única causa

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abdp.2024.09.011>

[☆] Como citar este artigo: Angeluci MB, Abreu MAMM, Lemos ACCE, Roncada EVM, Saito CK, Barbosa FP. Latent tuberculosis infection in patients with psoriasis using immunobiologicals: an observational study. An Bras Dermatol. 2025;100:563–5.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil.

Tabela 1 Características demográficas e clínicas de pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos

Características	Opções	n (%)
Gênero	Masculino	44 (51,8%)
	Feminino	41 (48,2%)
Idade	Mínimo	25
	Máximo	86
	Média \pm desvio-padrão	54,2 \pm 14,1
Cor da pele	Branca	53 (67,1%)
	Parda	21 (26,6%)
	Preta	4 (5,1%)
	Amarela	1 (1,3%)
Tempo de diagnóstico de psoríase em anos	Mínimo	3
	Máximo	43
	Mediana (IIQ)	9 (5,7–12,0)
Tempo total de utilização de imunobiológicos em meses	Mínimo	11
	Máximo	170
	Mediana (IIQ)	42 (26–60)
Imunobiológicos utilizados	anti-IL	66 (77,6%)
	anti-TNF	19 (22,4%)
Uso concomitante de metotrexato	Sim	46 (63,0%)
	Não	39 (37,0%)
Uso anterior de anti-TNF	Sim	32 (37,6%)
	Não	53 (62,4%)
Primeiro TT	Negativo	74 (87,1%)
	Positivo	11 (12,9%)
2º TT positivo ou com aumento > 10 mm	Sim	10 (11,8%)
	Não	75 (88,2%)
Tempo decorrido entre os TTs em meses	Mínimo	9
	Máximo	156

TT, teste tuberculínico; IIQ, intervalo interquartil.

Nota: Valores apresentados na forma de frequências simples e porcentagens para variáveis categóricas, e para variáveis quantitativas como média \pm desvio padrão para aquelas que apresentaram normalidade e mediana (IIQ) para aquelas que não apresentaram normalidade. Porcentagens e medidas de resumo calculadas para o total de respostas válidas para cada variável.

Tabela 2 Associação entre o resultado positivo do 2º teste tuberculínico ou aumento > 10mm com características demográficas e clínicas de pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos

Características		2º TT positivo ou aumento > 10 mm		p-valor
		Sim	Não	
Gênero	Masculino	5 (50,0%)	39 (52,0%)	0,905
	Feminino	5 (50,0%)	36 (48,0%)	
Idade		54,3 \pm 16,1	54,2 \pm 13,9	0,986
Cor da pele	Branca	6 (75,0%)	47 (66,2%)	1,0
	Parda	2 (25,0%)	19 (26,8%)	
	Preta	0 (0,0%)	4 (5,6%)	
	Amarela	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
Tempo de diagnóstico de psoríase em anos		8,5 (6,2–13,7)	9,5 (5,0–12,0)	0,629
Tempo total de utilização de imunobiológicos em meses		26 (22,7–50,0)	44 (30,5–60,0)	0,238
Imunobiológicos utilizados	anti-IL	9 (90,0%)	57 (76,0%)	0,445
	anti-TNF	1 (10,0%)	18 (24,0%)	
Uso concomitante de metotrexato	Sim	5 (50,0%)	41 (65,1%)	0,359
	Não	5 (50,0%)	22 (34,9%)	
Uso anterior de anti-TNF	Sim	4 (40,0%)	28 (37,3%)	1,0
	Não	6 (60,0%)	47 (62,7%)	
Primeiro TT	Negativo	8 (80,0%)	66 (88,0%)	0,611
	Positivo	2 (20,0%)	9 (12,0%)	
Tempo decorrido entre TTs em meses		27,5 (26,0 – 47,2)	41 (21,0 – 55,5)	0,843

TT, teste tuberculínico.

Nota: Valores apresentados como média \pm desvio padrão para a variável idade, mediana (IIQ) para as demais características quantitativas e frequências simples (%) para as variáveis categóricas. Valores de p referentes ao teste Qui-quadrado ou exato de Fisher (quando apropriado) para variáveis categóricas, teste de Mann-Whitney para comparação entre medianas e teste *t* de Student para idade.

de imunossupressão nesses pacientes era o uso prévio ou atual de metotrexato e imunobiológicos.

Uma limitação significativa deste estudo é o fato de ele ter sido realizado em uma única instituição e com pequeno tamanho amostral. Outras limitações decorrem de que alguns pacientes utilizaram concomitantemente metotrexato ou usaram agentes anti-TNF anteriormente, o que pode influenciar o resultado da ILTB.

Em conclusão, o presente estudo demonstra o desenvolvimento de ILTB em importante proporção de pacientes que receberam imunobiológicos. Em contrapartida, nenhum paciente desenvolveu TB ativa, o que pode demonstrar a possível segurança desse grupo de imunobiológicos. Ressalta-se a necessidade de avaliação periódica da TB durante o tratamento imunobiológico, especialmente em países endêmicos, como os da América Latina, para realizar a detecção precoce e evitar a doença ativa.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Mariana Baptista Angeluci: Concepção e desenho do estudo; levantamento, análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu: Concepção e desenho do estudo; redação do artigo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Cláudia Cavalcante Esposito Lemos: Concepção e o desenho do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Eduardo Vinicius Mendes Roncada: Levantamento de dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Cristhiana Kise Saito: Análise e interpretação dos dados; redação do artigo; aprovação da versão final do manuscrito.







Felipe Puga Barbosa: Levantamento de dados; análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Silva DLF, da, Secamilli EN, Beleti MV, Massuda JY, Franca AFEC, Magalhães RF. Immunobiologicals in dermatology. *An Bras de Dermatol.* 2022;97:275–83.
- Romiti R, Hirayama ALDS, Porro AM, Gonçalves HS, Miot LDB, Durães SMB, et al. Infections in the era of immunobiologicals. *An Bras Dermatol.* 2024;99:167–80.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1029–72.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf>.
- Pahal P, Pollard EJ, Sharma S. PPD skin test. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [Acesso em 13 mar. 2024]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556037/>>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20201113_relatorio_de_recomendacao.573.igra.pdf>.
- Gomes CMF, Terreri MT, Moraes-Pinto MI, Pinheiro MM. Performance of 4 methods for screening of latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis under TNF α inhibitors: a 24-month prospective study. *Adv Rheumatol.* 2021;61:71.
- Hizel K, Maral I, Karakus R, Aktas F. The influence of BCG immunization on tuberculin reactivity and booster effect in adults in a country with a high prevalence of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:980–3.

Mariana Baptista Angeluci ,
Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu *,
Ana Cláudia Cavalcante Esposito Lemos ,
Eduardo Vinicius Mendes Roncada ,
Cristhiana Kise Saito ,
e Felipe Puga Barbosa 
Departamento de Dermatologia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: marilda@morgadoeabreu.com.br
(M.A. Milanez Morgado de Abreu).

Recebido em 14 de agosto de 2024; aceito em 28 de setembro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.04.006>
2666-2752/ © 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Eficácia e segurança em médio prazo e potenciais preditores de resposta ao upadacitinibe em pacientes com dermatite atópica moderada a grave: estudo retrospectivo observacional multicêntrico^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O tratamento da dermatite atópica (DA) ainda apresenta desafio terapêutico. A recente aprovação de terapias direcionadas abriu novos caminhos para o tratamento, com upadacitinibe, um inibidor seletivo da Janus quinase (JAK) 1,¹ destacando-se como sólida opção. Ensaios clínicos¹ e estudos da prática clínica²⁻⁷ demonstraram a eficácia e a segurança do upadacitinibe no tratamento de DA moderada a grave. Esses estudos destacam seu potencial em alcançar melhoras significantes na gravidade da doença e nos resultados relatados pelos pacientes.²⁻⁷ Entretanto, a variabilidade na resposta dos pacientes requer mais investigação sobre os preditores de sucesso terapêutico e o impacto potencial da intervenção precoce na modificação da doença em longo prazo. O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança em médio prazo do upadacitinibe na prática clínica e identificar potenciais preditores de resposta em pacientes com DA moderada a grave.

Foi realizado estudo multicêntrico retrospectivo não intervencionista nos Departamentos de Dermatologia de nove hospitais espanhóis de junho de 2023 a junho de 2024. Os pacientes descritos neste manuscrito deram consentimento informado para a publicação dos detalhes de seus casos. O estudo incluiu adolescentes e adultos com DA moderada a grave tratados com 15 ou 30 mg de upadacitinibe em ambiente de prática clínica diária. Nenhuma medicação sistêmica concomitante foi prescrita. Os dados basais dos pacientes incluíram idade, gênero, comorbidades, duração da doença e tratamentos anteriores. A gravidade da doença foi avaliada usando o *Eczema Area and Severity Index* (EASI), Área de Superfície Corporal (ASC), Avaliação Global do Investigador (IGA, do inglês *Investigator Global Assessment*) para DA e a escala *Numerical Rating Scale* (NRS) de prurido nas semanas 4, 16 e 24. A qualidade de vida foi avaliada pelo *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). A resposta da *Minimal Disease Activity* (MDA)⁸, (EASI ≤ 3 e pico de prurido NRS ≤ 1) foi avaliada na semana 24. Eventos adversos relacionados ao medicamento foram registrados ao longo do estudo. O desfecho primário foi analisar a influência das variáveis (gênero, IMC, anos de atraso no diagnóstico, presença de comorbidades atópicas, fatores de risco cardiovascular, envolvimento de áreas especiais, número de tratamentos anteriores e exposição ao dupilumabe) na resposta terapêutica na semana 24. O desfecho secundário foi analisar a evolução da resposta em termos de escores absolutos de EASI, ASC,

IGA, DLQI e NRS de prurido nas semanas 4, 16 e 24 e o perfil de segurança do medicamento. Estatísticas descritivas foram usadas para avaliar as características da amostra. O teste de Shapiro-Wilk foi usado para avaliar a normalidade das variáveis. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão (DP). Variáveis qualitativas foram expressas como distribuições de frequência relativa. Regressão linear múltipla foi usada para explorar potenciais fatores associados, considerando a redução absoluta nos escores EASI e NRS como variáveis dependentes. A significância estatística foi considerada se os valores de p fossem $< 0,05$.

Foram incluídos 63 pacientes, com média de idade de 42,65 anos (DP=18,42). As características dos pacientes são detalhadas na tabela 1. Upadacitinibe foi o primeiro tratamento sistêmico para 16,1% dos pacientes. A maioria dos pacientes (60,5%) recebeu uma dose diária de upadacitinibe de 30 mg. Apenas 5,5% dos pacientes mudaram de 30 mg para 15 mg após atingir a resposta ideal. A exposição média ao upadacitinibe 15 ou 30 mg foi de 11,9 meses (DP=8,38). A resposta ao tratamento em termos de escores EASI, IGA, ASC, DLQI e pico de prurido NRS são detalhadas na tabela 2. Não foram observadas diferenças significantes entre os pacientes tratados com doses de 15 vs. 30 mg e aqueles anteriormente tratados com dupilumabe vs. não tratados. Não foram observadas diferenças na eficácia do upadacitinibe entre diferentes fenótipos de DA. Os critérios MDA⁸ na semana 24 foram alcançados por 55,5% (IC 95% 42,72-67,28) dos pacientes. Entre as variáveis analisadas, o número de anos de atraso no diagnóstico ($p=0,013$) e o número de tratamentos anteriores ($p=0,038$) mostraram associação estatisticamente significativa com a resposta EASI, e o número de tratamentos anteriores ($p=0,010$) mostrou associação estatisticamente significativa com o escore NRS de prurido na semana 24, respectivamente. A presença de histórico familiar de DA foi associada a aumento estatisticamente significativo no escore EASI ($p=0,036$; tabela 3 e tabela 4). Vinte pacientes foram seguidos até a semana 52 e apresentaram escore EASI absoluto médio de 2,57 (DP=5,21), 90% de IGA 0-1 e NRS de prurido de 0,89 (DP=1,94); 75% (IC 95% 64,31-85,69) deles atingiram MDA,⁸ definido por EASI ≤ 3 e NRS de prurido ≤ 1 . O perfil de segurança do upadacitinibe foi favorável. Infecções ou eventos cardiovasculares adversos maiores (MACCE, do inglês *major adverse cardiovascular events*) não foram relatados. Cinco pacientes apresentaram linfopenia transitória e isolada (750–1000 mm³), que se resolveu espontaneamente. Nenhum paciente interrompeu o medicamento durante o seguimento.

Na presente série, o tratamento com upadacitinibe em pacientes com DA moderada a grave mostrou eficácia significativa em médio e longo prazo. Esses resultados são semelhantes aos já relatados em ensaios clínicos e grandes séries da prática clínica.¹⁻⁸ Os pacientes da presente série exibiram perfis de doença grave e resistência a múltiplas terapias sistêmicas, incluindo biológicos, o que contrasta com os perfis tipicamente vistos em ensaios clínicos.¹ Além disso, na semana 16, mais de 50% dos pacientes atingiram MDA (definido na presente série como EASI ≤ 3 e pico de prurido NRS ≤ 1), um critério de resposta mais rigoroso recentemente proposto por Silverberg JI et al.,⁸ que abrange resposta clínica e resultados relatados pelo paciente (PROs, do inglês *patient-reported outcomes*). A porcentagem de MDA aumentou para 75% na semana 52. É digno de nota que, apesar da alta proporção de pacientes que alcançaram melhoras substanciais no escore EASI, pico de prurido NRS e índice IGA, o número de anos de atraso no diagnóstico e o número de tratamentos anteriores podem influenciar negativamente a resposta terapêutica, destacando a importância do tratamento precoce.⁹ Isso reforça a hipótese recente em relação a casos avançados e de longa data, de que as principais citocinas envolvidas na inflamação cutânea, particularmente as citocinas Th2 (Interleucina [IL]-4, IL-5, IL-13, IL-31)/via JAK-1 também podem estar implicadas na promoção do prurido a nível neuronal (neuroinflamação), cronicando assim o processo.¹⁰ Isso levanta a questão de se a intervenção precoce para DA poderia levar à modificação da doença, seja em gravidade ou em persistência futura.⁹ Este estudo tem algumas limitações, das quais a principal deriva de sua natureza observacional e retros-

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.009>

☆ Como citar este artigo: Ramos FJM, Pérez CA, Climent SG, Palacios MM, Ginés JR, Abad JS, et al. Mid-term effectiveness, safety, and potential predictors of response of upadacitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicenter observational retrospective study (63-patients). *An Bras Dermatol*. 2025;100:566–9.

☆☆ Trabalho realizado nos seguintes hospitais da Comunidade Valenciana, Espanha: Hospital Universitario Doctor Peset, Hospital Lluís Alcanyis, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Hospital Universitario Virgen de los Lirios, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital General Universitario de Castellón, Hospital de la Ribera, Hospital Frances de Borja, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Tabela 1 Características basais dos pacientes

n = 63	
Idade (anos) (DP)	42,65 anos (18,42)
Gênero (feminino)	43,64%
História familiar de DA	29,27%
IMC (kg/m ²) (DP)	24,11 (8,05)
Anos de atraso no diagnóstico (DP)	4,56 (6,16)
Comorbidades atópicas	69,09%
Alergia alimentar	25,93%
Rinite	50,91%
Asma	41,82%
Fatores de risco cardiovascular	30,91%
Áreas especiais	85,45%
Eczema das mãos	56,36%
Facial/pescoço	74,55%
Genital	20,00%
EASI basal (DP)	18,98 (7,25)
Pico de prurido NRS basal (DP)	7,60 (1,61)
IGA basal (DP)	3,10 (0,62)
Número de tratamentos anteriores (DP)	1,35 (0,95)
Tratamentos clássicos anteriores ou fototerapia	
Ciclosporina	43,64%
Metotrexato	9,09%
Azatioprina	9,09%
Micofenolato	3,29%
Fototerapia	12,73%
Tratamentos avançados anteriores	
Dupilumabe	44,3%
Traloquinumabe	3,64%
Baricitinibe	1,82%
Abrocitinibe	1,82%
Tempo de exposição (meses) ao upadacitinibe (DP)	11,92 (8,38)

IMC: índice de massa corpórea; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; NRS: *Numerical Rating Scale*; IGA: *Investigator Global Assessment*.

Tabela 2 Resposta ao tratamento com upadacitinibe durante o período de seguimento

	Média basal ^a (DP)	Média semana 4 (DP)	Média semana 16 (DP)	Média semana 24 (DP)
EASI (DP)	18,98 (7,25)	3,02 (3,81)	1,15 (2,22)	0,84 (2,27)
ASC (DP)	24,66 (15,78)	3,94 (4,77)	1,84 (3,96)	0,85 (2,74)
DLQI (DP)	16,48 (6,42)	3,30 (5,27)	1,48 (2,64)	0,77 (1,92)
IGA (valor e %)	3-4 (87,5%)	3-4 (4,8%)	3-4 (4,5%)	3-4 (2,5%)
	2 (12,5%)	2 (12,2%)	2 (8,5%)	2 (5,5%)
		0-1 (83%)	0-1 (87%)	0-1 (93%)
Pico de prurido NRS (DP)	7,60 (1,61)	1,61 (1,87)	0,70 (1,30)	0,45 (1,25)

EASI, *Eczema Area and Severity Index*; ASC, área de superfície corporal; DLQI, *Dermatology Life Quality Index*; IGA, *Investigator Global Assessment*; NRS pruritus, *Numeric Rating Scale* para prurido.

^a Foram utilizados a média e o desvio-padrão, exceto para IGA.

pectiva, que não permite que dados ausentes sejam recuperados. Além disso, apenas pacientes que utilizaram upadacitinibe por pelo menos 24 semanas foram analisados, e aqueles que descontinuaram o medicamento não foram avaliados. Isso pode superestimar as taxas de sucesso e segurança na atual amostra. Outras limitações incluíram o pequeno tamanho amostral e os ajustes estatísticos realizados, o que pode impactar a precisão e generalização dos

resultados. Em conclusão, o upadacitinibe é apresentado como alternativa eficaz no tratamento da DA moderada a grave, com melhora significativa observada no seguimento em médio e longo prazo. Apesar dos resultados promissores, a intervenção precoce continua crucial em virtude do potencial impacto negativo de atrasos no diagnóstico e múltiplos tratamentos anteriores na resposta terapêutica.

Tabela 3 Modelo de regressão linear múltipla explorando a influência de variáveis (gênero, IMC, anos de atraso no diagnóstico, presença de comorbidades atópicas, fatores de risco cardiovascular, envolvimento de áreas especiais, número de tratamentos anteriores e exposição ao dupilumabe) na resposta terapêutica em relação ao escore EASI na semana 24

EASI/ Variáveis	Coef	Erro padrão	T	p> t	[0,025	0,975]
Intercepto	21,4782	4,598	4,674	0,0	12,384	30,572
Gênero	-1,6871	1,211	-1,393	0,165	-4,078	0,704
IMC (Kg/m ²)	-0,0332	0,296	-0,112	0,911	-0,616	0,55
Anos de atraso no diagnóstico	0,3592	0,142	2,528	0,013	0,078	0,64
História familiar	2,7874	1,322	2,108	0,036	0,175	5,4
Comorbidades atópicas	-1,1373	1,225	-0,928	0,355	-3,554	1,279
Fatores de risco de DCV	2,7548	1,557	1,769	0,09	-0,409	5,718
Áreas especiais	1,4782	1,598	0,925	0,357	-1,679	4,635
Número de tratamentos anteriores	0,9873	0,472	2,092	0,038	0,053	1,921
Dupilumabe	-0,1421	0,296	-0,48	0,632	-0,724	0,439

IMC, índice de massa corporal, DCV, doença cardiovascular.

Tabela 4 Modelo de regressão linear múltipla explorando a influência de variáveis (gênero, IMC, anos de atraso no diagnóstico, presença de comorbidades atópicas, fatores de risco cardiovascular, envolvimento de áreas especiais, número de tratamentos anteriores e exposição ao dupilumabe) na resposta terapêutica em relação ao NRS de prurido na semana 24

NRS de prurido/variáveis	Coef	Erro padrão	t	p> t	[0,025	0,975]
Intercepto	4,4782	0,598	7,491	0,0	3,298	5,659
Gênero	-0,6871	0,455	-1,51	0,133	-1,587	0,213
IMC (Kg/m ²)	0,0332	0,116	0,287	0,774	-0,195	0,261
Anos de atraso no diagnóstico	0,0592	0,056	1,056	0,293	-0,051	0,169
História familiar	0,4874	0,518	0,94	0,349	-0,534	1,509
Comorbidades atópicas	-0,6373	0,482	-1,322	0,188	-1,588	0,313
Fatores de risco de DCV	0,7548	0,626	1,206	0,23	-0,482	1,991
Áreas especiais	0,4782	0,618	0,774	0,44	-0,742	1,698
Número de tratamentos anteriores	0,4873	0,186	2,62	0,01	0,122	0,853
Dupilumabe	0,0421	0,116	0,362	0,717	-0,187	0,271

IMC, índice de massa corporal, DCV, doença cardiovascular.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Francisco Javier Melgosa Ramos: Contribuiu para a concepção e planejamento do estudo, obtenção e interpretação dos dados, elaboração e redação do manuscrito e revisão do presente trabalho.

Carlos Abril Pérez: Contribuiu para a concepção do estudo, obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Santiago Guillén Climent: Contribuiu para obtenção e interpretação dos dados, e revisão do presente trabalho.

María Matellanes Palacios: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Juncal Roca Ginés: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Javier Sabater Abad: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Eduardo Bernia Petit: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Andrés Casanova Esquembre: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Andrea Estébanez Corrales: Contribuiu para a obtenção e interpretação dos dados e revisão do presente trabalho.

Victor González Delgado: Contribuiu para a concepção e planejamento do estudo, obtenção e interpretação dos dados, elaboração e redação do manuscrito e revisão do presente trabalho.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Os pacientes descritos neste manuscrito deram consentimento informado para a publicação dos detalhes de seus casos.

Referências

1. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HCH, Katoh N, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158:404–13.
2. Chiricozzi A, Gori N, Narcisi A, Balato A, Gambardella A, Ortoncelli M, et al. Effectiveness and safety of upadacitinib in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis: a multicentric, prospective, real-world, cohort study. *Drugs RD*. 2022;22:245–52.

3. Pereyra-Rodriguez JJ, Herranz P, Figueras-Nart I, Perez B, Elosua M, Munera-Campos M, et al. Upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis in a Spanish cohort-real life: fifty-two-week follow-up results. *Dermatitis*. 2022;33:S124–7.
4. Gargiulo L, Ibba L, Cortese A, Avagliano J, Valenti M, Costanzo A, et al. Real-life effectiveness and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-center 16-week study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:651–60.
5. Melgosa Ramos FJ, González-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-life multicentre and retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2023;64:e361–4.
6. Tran V, Ross G. A real-world Australian experience of upadacitinib for the treatment of severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. 2023;64:e352–6.
7. Chiricozzi A, Ortoncelli M, Schena D, Gori N, Ferrucci SM, Babino G, et al. Long-term effectiveness and safety of upadacitinib for atopic dermatitis in a real-world setting: an interim analysis through 48 weeks of observation. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:963–4.
8. Silverberg JI, Gooderham M, Katoh N, Aoki V, Pink AE, Binauer Y, et al. Combining treat-to-target principles and shared decision-making: international expert consensus-based recommendations with a novel concept for minimal disease activity criteria in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:2139–48.
9. Auyeung KL, Kim BS. Emerging concepts in neuropathic and neurogenic itch. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:561–6.
10. Jacobson ME, Seshadri RS, Morimoto R, Grinich E, Haag C, Nguyen K, et al. Early intervention and disease modification in atopic dermatitis-the current state of the field and barriers to progress. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:665–72.

Francisco Javier Melgosa Ramos ^{ID a,b,*}, Carlos Abril Pérez ^{ID c}, Santiago Guillén Climent ^{ID d}, María Matellanes Palacios ^{ID e}, Juncal Roca Ginés ^{ID f}, Javier Sabater Abad ^{ID g}, Eduardo Bernia Petit ^{ID h}, Andrés Casanova Esquembre ^{ID i}, Andrea Estébanez Corrales ^{ID a} e Victor González Delgado ^{ID i}

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Espanha

^b Departamento de Dermatologia, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Valencia, Espanha

^c Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Espanha

^d Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario Virgen de los Lirios, Alcoy, Espanha

^e Departamento de Dermatologia, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Espanha

^f Departamento de Dermatologia, Hospital General Universitario, Castellón, Valencia, Espanha

^g Departamento de Dermatologia, Hospital de la Ribera, Valencia, Espanha

^h Departamento de Dermatologia, Hospital Frances de Borja, Gandia, Valencia, Espanha

ⁱ Departamento de Dermatologia, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: javimelgo2017@gmail.com (F.J. Ramos).

Recebido em 18 de agosto de 2024; aceito em 8 de outubro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.04.007>

2666-2752/ © 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob a licença de CC BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tipagem de sequência multilocus de *Treponema pallidum* em pacientes do gênero masculino com úlceras genitais em clínica pública de infecções sexualmente transmissíveis: novo alelo e resistência quase completa aos macrolídeos^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Sífilis é infecção sexualmente transmissível de evolução polimórfica causada por *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (TP). Os sistemas mucocutâneo, neurológico e cardiovascular são os mais afetados, e a transmissão de mãe para filho pode ocorrer em qualquer

fase da gestação.¹ A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou 6,3 milhões de casos anuais no mundo. No Brasil, a sífilis aumentou de 33,9 casos em 2015 para 74,2 casos por 100.000 habitantes em 2019.²

O TP não é cultivável com métodos de cultura padrão. Na prática clínica, o diagnóstico é presuntivo usando testes sorológicos. Diferentes técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) têm sido usadas para o diagnóstico,³ e o sequenciamento de DNA é cada vez mais utilizado para estudar diversidade genética, dinâmica de transmissão, virulência e padrões de resistência.⁴ A genotipagem por tipagem de sequência multilocus (MLST, do inglês *multilocus sequence typing*) nos *loci* cromossômicos TP0136, TP0548 e TP0705 possibilita melhor discriminação de cepas de TP e tornou possível a criação de um banco de dados de análise epidemiológica (<https://pubmlst.org/organisms/treponema-pallidum>). Diferentes *loci*, alelos distintos e sua combinação definem o perfil alélico e o tipo de sequência (TS). A análise do rRNA do gene 23S pode complementar a identificação de mutações (A2058G ou A2059G) que estão relacionadas à resistência a macrolídeos.⁵

O objetivo do presente estudo foi detectar e genotipar TP por meio de MLST em úlceras genitais presuntivas de sífilis (GUPS, do inglês *genital ulcers presumptive of syphilis*).

Foram analisadas amostras de exsudato de GUPS obtidas de pacientes do gênero masculino com 18 anos ou mais atendidos em clínica pública de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) em Porto Alegre, Brasil, de julho de 2019 a março de 2019. A coleta da amostra foi realizada com cotonete seco. A extração de DNA foi realizada utilizando PureLink® Genomic Kit (Invitrogen®, Thermo Fisher Scientific). A detecção foi feita por meio de amplificação por PCR de 260 pb do gene *tpp47* com DNA usando

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.008>

[☆] Como citar este artigo: Esteves LS, Grassi VMT, Grassi LT, Nicola MRC, Silva MSN, Rossetti MLR, et al. Multilocus sequence typing of *Treponema pallidum* in male patients with genital ulcers in a public sexually transmitted infections clinic: a new allele and almost complete macrolide resistance. *An Bras Dermatol*. 2025;100:569–73.

^{☆☆} Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Porto Alegre, RS, Brasil.

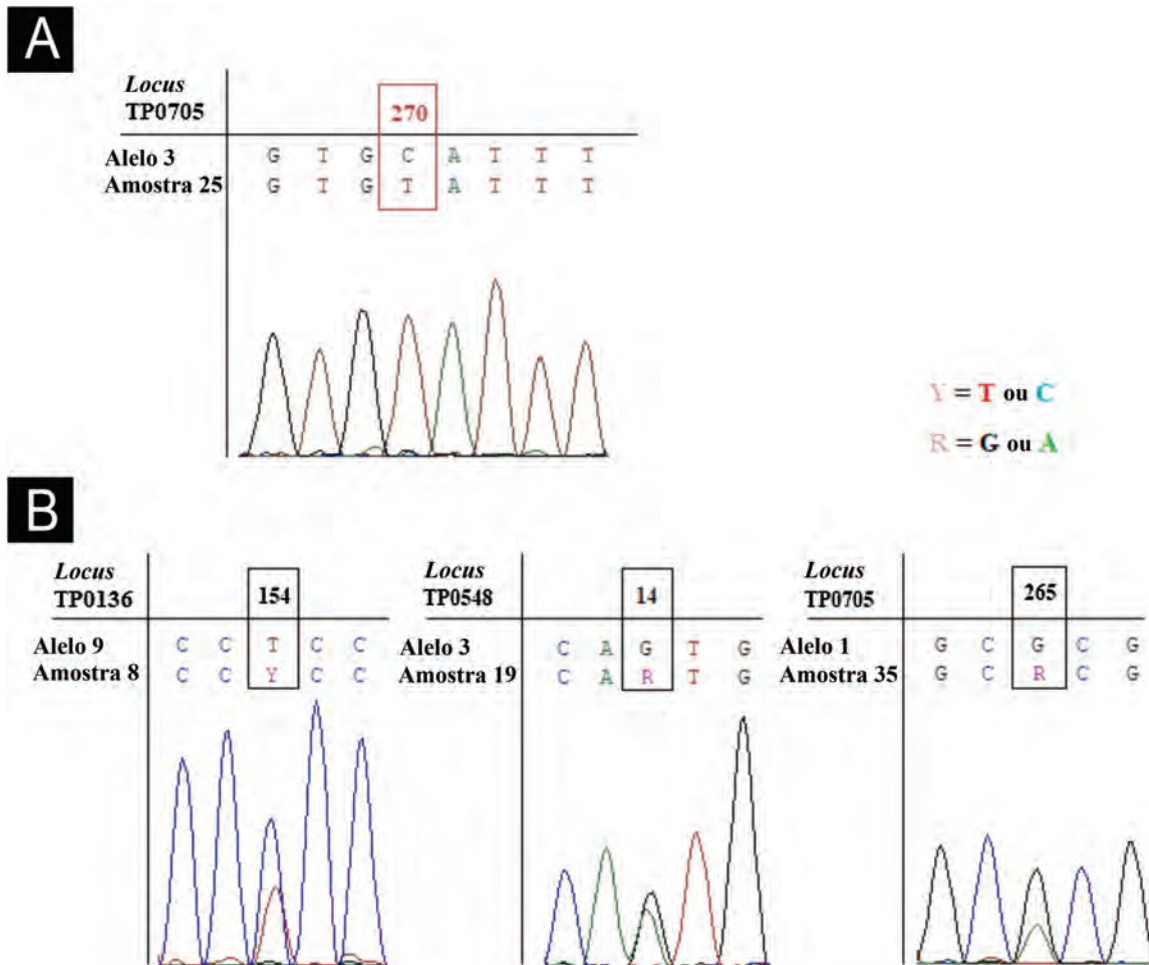


Figura 1 Novo alelo para TP0705 e três picos heterozigotos para os *loci* TP0136, TP0548 e TP0705. (A) Cromatograma da amostra 25 mostrou a nova variante alélica chamada aqui de 11, caracterizada por um SNV na posição 270 (C→T) utilizando o alelo 3 (sequência mais similar) como referência. (B) Cromatogramas de três amostras mostraram pico heterozigoto para o *locus* TP0136 na posição 154 (C e T), TP0548 na posição 14 (G e A) e TP0705 na posição 265 (G e A). Os alelos utilizados como referência são a sequência mais similar observada no banco de dados PubMLST.

os *primers* KO3 (5'-GAAGTTGTCCAGTTGCTGCTTT-3') e KO4 (5'-CAGAGCCATCAGCCCTTTTCA-3'). A amplificação foi realizada com Taq platinum DNA polymerase (Invitrogen, Fisher Scientific, EUA) e Thermocycler PTC96 (Bioer Technology, China). A análise dos produtos da PCR foi realizada por eletroforese em gel de agarose (0,05% de brometo de etídio). A análise de MLST foi realizada por meio de sequenciamento de *loci* cromossômicos (TP0136, TP0548 e TP0705), como descrito anteriormente por Grillová.⁴ A avaliação das mutações A2058G e A2059G no gene 23S rRNA foi realizada pela técnica de *nested* PCR. A análise de sequenciamento foi realizada com o *software* Bioedit (Tom Hall, EUA), e a análise de genotipagem foi realizada pelo esquema incluindo os *loci* TP0136, TP0548 e TP0705,⁴ usando a plataforma de banco de dados público para tipagem molecular e diversidade do genoma microbiano (PubMLST, disponível em <https://pubmlst.org/organisms/treponema-pallidum>). A análise de sequenciamento relacionada à resistência foi realizada por meio da anotação da sequência correspondente às posições 2058 e 2059 no rRNA do gene da *Escherichia coli* (número de acesso V0033, GenBank). Controles positivos e negativos foram usados em cada rodada. A aprovação ética foi obtida da Faculdade de Saúde Pública, do estado do Rio Grande do Sul (nº 3.232.889).

Foram recrutados 43 participantes. As idades variaram de 19 a 66 anos, e todos os participantes eram moradores da área metropo-

litana de Porto Alegre. Foi detectada sequência específica de TP em 32 (74%) das 43 amostras de DNA analisadas. Em 30 (94%) das 32, pelo menos um *locus* do esquema MLST foi sequenciado com sucesso. A mesma proporção do rRNA do gene 23S foi sequenciada com sucesso. Foi obtido sequenciamento de qualidade de TP0705 em 22 amostras, bem como para TP0136 e TP0548. A combinação de *locus* sequenciados com sucesso entre as amostras variou. Foram identificadas três variantes alélicas para TP0136, duas para TP0548 e três para TP0705. Foi identificado um novo alelo para TP0705 na única amostra caracterizada como genotipicamente suscetível a macrolídeos (designada alelo 11), que diferiu do alelo 3 na posição 270 do *loci* (C270T). Três outras amostras apresentaram picos heterozigotos (dois picos) nas posições 154 para TP0136, 14 para TP0548 e 265 para TP0705 (fig. 1). Os resultados da tipagem de TP, os alelos identificados, o perfil de resistência genotípica e o complexo clonal são apresentados na tabela 1.

Foram obtidos tipos de sequência (TS), que são atribuídos a haplótipos completamente caracterizados (três *loci* MLST) para 11 amostras, e o mais frequente (8/11;72,7%) foi o perfil 1.3.1 (TS 1). O perfil 28.7.3 ainda não recebeu TS na plataforma PubMLST. Foram classificadas amostras que tiveram pelo menos um *locus* sequenciado com sucesso em um complexo clonal por aproximação. Essa classificação foi baseada no número de isolados sequenciados

Tabela 1 Genotipagem de *T. pallidum* por tipagem de sequência *multilocus* (MLST) nas amostras estudadas

ID da amostra	TP0136	TP0548	TP0705	rRNA 23S ^a	MLST ^b	TS ^c	Complexo clonal
1	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
7	nd	nd	1	R	x.x.1	-	SS14-like ^d
8	9 ^f	7		R	9.7.x	-	Nichols-like ^d
9	1	3	-	R	1.3.x	-	SS14-like ^d
10	1	nd	1	R	1.x.1	-	SS14-like ^d
11	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
12	1	3	nd	R	1.3.x		SS14-like ^d
13	nd	3	nd	R	x.3.x		SS14-like ^d
14	nd	nd	nd	R	-	-	nd
15	nd	nd	nd	R	-	-	nd
16	28	7	3	R	28.7.3	-	Nichols-like
17	nd	nd	1	R	x.x.1	-	SS14-like ^d
18	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
19	1	3 ^f	nd	R	1.3.x	-	SS14-like ^d
20	1	3	nd	R	1.3.x		SS14-like ^d
21	nd	7	3	R	x.7.3	-	Nichols-like ^d
22	9	7	3	R	9.7.3	26	Nichols-like
23	nd	nd	3	nd	x.x.3	-	nd
25	nd	nd	11 ^e	S	x.x.11	-	nd
27	1	3	nd	R	1.3.x	-	SS14-like ^d
28	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
29	28	7	3	R	28.7.3	-	Nichols-like
30	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
31	nd	nd	1	R	x.x.1	-	SS14-like ^d
32	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
34	1	nd	1	Nd	1.x.1	-	SS14-like ^d
35	1	nd	1 ^f	R	1.x.1	-	SS14-like ^d
36	28	7	3	R	28.7.3	-	Nichols-like
38	1	3	nd	R	1.3.x	-	SS14-like ^d
39	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
40	1	3	1	R	1.3.1	1	SS14-like
42	nd	3	1	R	x.3.1	-	SS14-like ^d

^a rRNA do gene 23S que codifica resistência a antibióticos macrolídeos: S = sensível, R = resistente com mutação A2058G.^b Perfis alélicos baseados nas sequências dos *loci* TP0136, TP0548 e TP0705.^c TS, Tipo de sequência, de acordo com o banco de dados PubMLST para *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*.^d Complexo clonal classificado por aproximação.^e Novo alelo.^f Alelos com pico heterozigoto em posição da sequência.

nd, não determinado.

Tabela 2 Complexo clonal de perfis genotípicos incompletos com base no número de amostras presentes no banco de dados PubMLST

Perfil pesquisado no banco de dados	Nº de amostras SS14-like	Nº de amostras Nichols-like	Nº de amostras sem atribuição de CC	CC considerado neste estudo
1.3.x	463	0	1	SS14-like
1.x.1	639	0	10	SS14-like
9.7.x	0	38	0	Nichols-like
x.3.1	477	0	4	SS14-like
x.3.x	482	0	6	SS14-like
x.7.3	0	41	3	Nichols-like
x.x.1	683	0	20	SS14-like
x.x.3	22	86	7	nd

CC, complexo clonal.

contendo o(s) alelo(s) armazenado(s) no banco de dados PubMLST (tabela 2). Foram identificados dois complexos clonais de cepas: seis (20%) de 30 isolados foram classificados como Nichols-like e 22 (73%) como SS14-like. Não foi viável atribuir um complexo clonal às duas amostras que tiveram apenas o *locus* TP0705 sequenciado com sucesso. Uma amostra foi caracterizada como alelo 3, enquanto a outra exibiu um alelo recém-identificado designado como alelo TP0705-22 (fig. 1).⁵ Quanto às mutações relacionadas à resistência, das 30 amostras que foram adequadamente caracterizadas, apenas uma não tinha a mutação A2058G no rRNA do gene 23S e, portanto, foi classificada como suscetível.

O DNA do TP foi detectado em aproximadamente 2/3 das amostras. Elas pertenciam aos complexos clonais SS14-like ou Nichols-like. Um novo alelo foi identificado nas duas amostras não classificadas em um complexo clonal (x.x.3 e x.x.11).⁵ O haplótipo contendo esse alelo tinha apenas o *locus* TP0705 caracterizado. Esse *locus* pode compartilhar alelos idênticos entre cepas dos clados SS14 e Nichols, o que dificulta a atribuição de um complexo clonal.

Com exceção de uma, as amostras positivas para DNA, apresentaram a mutação A2058G no rRNA do gene 23S, que fornece resistência à classe de antibióticos macrolídeos.⁶ Os achados do presente estudo corroboram os de Grillová et al.⁷ e Giacani,⁸ que demonstraram alta e crescente proporção dessa mutação. Foram identificados os mesmos complexos clonais em 20% das amostras deste estudo (complexo clonal SS14 ou Nichols-like). Foram encontrados três perfis MLST totalmente caracterizados de TP (1.3.1; 9.7.3; 28.7.3).

As amostras negativas para DNA de TP podem ter como explicação: 1) alguns pacientes não tinham sífilis; 2) a quantidade de microrganismos nas lesões diminuiu ao longo do tempo; e 3) o uso anterior de antibióticos tópicos e sistêmicos. O pequeno tamanho amostral impediu as associações do estudo de diferentes genótipos com dados demográficos, práticas sexuais ou origem geográfica dos participantes, uma vez que a epidemia de SARS-CoV2 dificultou o recrutamento dos mesmos. O desenvolvimento de estudos com tamanhos amostrais maiores poderá fornecer informações adicionais que são cruciais para o controle da sífilis.

Suporte financeiro

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (CAPES) concedeu bolsa de estudos de doutorado para V.M.T. Grassi por meio do CÓDIGO 001 de financiamento. O Ministério da Saúde do Brasil financiou o estudo por meio de uma Carta Acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), nº SCON00400/2019.

Contribuição dos autores

Leonardo Souza Esteves: Responsável pela concepção e planejamento do estudo, realizou análise de sequenciamento bioinformática e genotipagem, forneceu comentários e edições e aprovou o rascunho final antes da submissão.

Vera Mileide Trivellato Grassi: Responsável pela concepção e planejamento do estudo, forneceu comentários e edições e aprovou o rascunho final antes da submissão.

Liliane Trivellato Grassi: Realizou a organização das referências, forneceu comentários e edições e aprovou o rascunho final antes da submissão.

Maria Rita Castilhos Nicola: Participou da coleta e gerenciamento dos dados, forneceu comentários e edições e aprovou o rascunho final antes da submissão.

Marcia Susana Nunes Silva: Responsável pela concepção e planejamento do estudo, forneceu comentários e edições e aprovou o rascunho final antes da submissão.

Maria Lucia Rosa Rossetti: Responsável pela concepção e planejamento do estudo, forneceu comentários e edições e aprovou o rascunho final antes da submissão.




Mauro Cunha Ramos: Responsável pela concepção e planejamento do estudo, forneceu comentários e edições e aprovou o rascunho final antes da submissão.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin N Am*. 2013;27:705–22.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2021. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [Acesso em 12 abr. 2022] Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2021/sifilis/boletim.sifilis.2021.internet.pdf/view>>.
3. Theel ES, Katz SS, Pillay A. Molecular and direct detection tests for *treponema pallidum* subspecies *pallidum*: a review of the literature, 1964–2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71:54–12.
4. Vrbová E, Grillová L, Mikalová L, Pospíšilová P, Strnadel R, Dastyčová E, et al. MLST typing of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* in the Czech Republic during 2004–2017: clinical isolates belonged to 25 allelic profiles and harbored 8 novel allelic variants. *PloS One*. 2019;14:e0217611.
5. Jolley KA, Bray JE, Maiden MCJ. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res*. 2018;3:124.
6. Molini BJ, Tantaló LC, Sahi SK, Rodríguez VI, Brandt SL, Fernandez MC, et al. Macrolide resistance in *Treponema pallidum* correlates with 23S rDNA mutations in recently isolated clinical strains. *Sex Transm Dis*. 2016;43:579–83.
7. Grillová L, Pětrošová H, Mikalová L, Strnadel R, Dastyčová E, Kuklová I, et al. Molecular typing of *Treponema pallidum* in the Czech Republic during 2011 to 2013: increased prevalence of identified genotypes and of isolates with macrolide resistance. *J Clin Microbiol*. 2014;52:3693–700.
8. Giacani L, Ciccacese G, Puga-Salazar C, Dal Conte I, Colli L, Cusini M, et al. Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* subspecies *pallidum* strains from 4 Italian hospitals shows geographical differences in strain type heterogeneity, widespread resistance to macrolides, and lack of mutations associated with doxycycline resistance. *Sex Transm Dis*. 2018;45:237–42.

Leonardo Souza Esteves ^a,
 Vera Mileide Trivellato Grassi ^b,
 Liliane Trivellato Grassi ^c,
 Maria Rita Castilhos Nicola ^d,
 Marcia Susana Nunes Silva ^e,
 Maria Lucia Rosa Rossetti ^f,
 e Mauro Cunha Ramos ^{d,*}

^a Laboratório de Biologia Molecular Aplicado à Microbactérias, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Programa em Biologia Celular e Molecular Aplicada às Ciências da Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil

^c Engenharia Biomédica, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil

^d Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Secretaria Estadual de Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil

^e DNTech - Desenvolvimento de Novas Tecnologias LTDA (APERGS/FINEP), Porto Alegre, RS, Brasil

^f Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: maurocunharamos@gmail.com (M.C. Ramos).

Recebido em 14 de agosto de 2024; aceito em 15 de outubro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.04.005>

2666-2752/ © 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Impacto negativo das estrias grávidas na saúde mental materna^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

As estrias de distensão ou “estrias”, denominadas na gestação como estrias grávidas (EG), são consideradas problemas menores, que não afetam a saúde física da mãe ou do bebê. Entretanto, elas permanecem após a gestação, implicando em tratamentos caros, dolorosos e, na maioria das vezes, ineficazes.¹

As EG aparecem mais comumente entre a 24^a e a 27^a semanas de gestação² e podem ser uma preocupação estética, reduzindo a qualidade de vida.¹⁻⁴ Alterações dermatológicas crônicas estão associadas a menor autoestima.⁵⁻⁷

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação entre EG e sintomas de depressão e ansiedade no 3^o trimestre de gestação em mulheres do Sul do Brasil.

Este é um estudo transversal aninhado em estudo de coorte de base populacional, que incluiu 840 gestantes residentes em Pelotas (RS, Brasil). Setores da cidade foram visitados para convidar gestantes com até 24 semanas de gestação a participar. A primeira avaliação (linha basal) ocorreu por meio de entrevistas domiciliares. Os dados do presente estudo referem-se à segunda avaliação, que ocorreu 60 dias após a primeira.

As EG foram autodeclaradas e confirmadas pelos entrevistadores. As gestantes foram questionadas sobre a presença ou o aumento de EG no abdome, coxas ou mamas. Foram consideradas quatro variáveis: presença e/ou aumento de EG (sim/não), EG no abdome (sim/não), nas coxas (sim/não) e nas mamas (sim/não).

Foi utilizada a versão validada em português brasileiro do *Beck Depression Inventory-Second Edition* (BDI-II). O ponto de corte considerado foi de 0-12 para ausência e 13 pontos ou mais para presença de sintomas depressivos.

Foi utilizada a versão validada em português brasileiro do *Beck Anxiety Inventory* (BAI). O ponto de corte considerado foi de 0-10 para ausência de sintomas e 11 pontos ou mais para presença de sintomas de ansiedade.

Foi também avaliada uma terceira variável de sintomas combinados de ansiedade/depressão (SCAD), de acordo com os pontos de corte mencionados acima.

Para o nível socioeconômico, utilizou-se a classificação proposta pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. As classes foram agrupadas da seguinte maneira: A+B, C e D+E. “A+B” refere-se às classes econômicas mais altas, e “D+E” às mais baixas.

Um nomograma de índice de massa corporal (IMC) foi utilizado para avaliar obesidade com base nos critérios de Atalah, que classifica o IMC de acordo com a idade gestacional.⁸ No presente estudo, foram consideradas mulheres com obesidade ($\geq 30,1 \text{ kg/m}^2$) e sem obesidade ($\leq 30 \text{ kg/m}^2$).

O nível de insegurança alimentar (IA) foi medido usando a Escala Brasileira de Insegurança Alimentar (EBIA) validada, adaptada do *US Household Food Security Survey Measure* (HFSSM), que estima a experiência e a percepção do indivíduo sobre a fome.⁹ A variável foi dicotomizada para a presença ou ausência de IA.

O questionário também incluiu: escolaridade (até 8/9 anos ou mais), idade (até 27/28 anos ou mais), gestação anterior (sim/não), gestação planejada (sim/não), depressão anterior (sim/não) e idade gestacional no dia da entrevista.

A análise univariada foi realizada pelo cálculo de frequências simples e relativas. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para a análise bivariada. A análise ajustada foi realizada por meio de regressão logística, ajustada para nível socioeconômico, escolaridade, idade, idade gestacional, gestação anterior, gestação planejada, obesidade, IA e depressão anterior. As variáveis relacionadas à presença de EG foram inseridas separadamente no modelo de regressão por estarem altamente correlacionadas. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$ em todos os testes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade sob n^o 1.729.653. Todos os participantes assinaram termo de consentimento informado.

A tabela 1 mostra as características sociodemográficas, gestacionais, de saúde física e mental e de IA das participantes associadas aos sintomas de depressão e ansiedade. Foram avaliadas 840 gestantes.

Na análise bivariada, a prevalência de sintomas de depressão foi significativamente maior entre as mulheres com gestação anterior ($p = 0,026$), que apresentaram depressão anterior ($p < 0,001$) e aquelas que apresentavam IA ($p = 0,001$). Os sintomas de ansiedade foram significativamente maiores em gestação não planejada ($p = 0,011$), depressão anterior ($p < 0,001$) e em mulheres que apresentavam IA ($p = 0,003$). SCAD foram significativamente associados a gestação anterior ($p = 0,002$), gestação não planejada ($p = 0,001$), depressão anterior ($p < 0,001$) e àquelas que apresentavam IA ($p = 0,003$; tabela 1).

Trinta e dois por cento (270) das participantes tinham EG: 23,7% ($n = 199$) no abdome, 11,5% ($n = 97$) nas mamas e 7,4% ($n = 62$) nas coxas. Em mulheres com EG (270), a prevalência de sintomas de depressão foi de 29,3% ($n = 79$), 37,8% ($n = 102$) para sintomas de

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.012>

☆ Como citar este artigo: Calheiros TP, Rubin BB, Trettim JP, Oliveira LM, Pinheiro RT, Almeida Jr. HL. Negative impact of striae gravidarum in maternal mental health. *An Bras Dermatol*. 2025;100:573–6.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

Tabela 1 Características sociodemográficas, gestacionais, de saúde física e mental e insegurança alimentar associadas a sintomas de depressão e ansiedade em gestantes

Variáveis	Sintomas de depressão (BDI ≤ 13)			Sintomas de ansiedade (BAI ≥ 11)		Sintomas combinados de ansiedade e depressão (BDI ≤ 13 + BAI ≤ 11)	
	n total (%)	n (%)	p-valor	n (%)	p-valor	n (%)	p-valor
Classe socioeconômica			0,837 ^b		0,412 ^b		0,483 ^b
A+B	216 (26,2)	51 (23,6)		70 (32,4)		35 (16,2)	
C	473 (57,5)	113 (23,9)		152 (32,2)		93 (19,7)	
D+E	134 (16,3)	33 (24,6)		50 (37,3)		27 (20,1)	
Escolaridade (anos de estudo)			0,308		0,942		0,707
Até 8	263 (31,3)	58 (22,1)		87 (33,1)		46 (17,5)	
≥ 9	577 (68,7)	146 (25,3)		192 (33,3)		113 (19,6)	
Idade (anos)			0,172		0,106		0,179
Até 27	463 (55,1)	104 (22,5)		143 (30,9)		76 (16,4)	
≥ 28	377 (44,9)	100 (26,5)		136 (36,2)		83 (22,1)	
Gestação anterior			0,026		0,091		0,002
Não	357 (42,5)	73 (20,4)		107 (30,1)		48 (13,5)	
Sim	483 (57,5)	131 (27,1)		172 (35,6)		111 (23,0)	
Gestação planejada			0,113		0,002		0,011
Não	462 (55,0)	122 (26,4)		145 (38,9)		87 (23,3)	
Sim	378 (45,0)	82 (21,7)		134 (28,8)		72 (15,5)	
Obesidade			0,627		0,734		0,601
Não	596 (71,3)	142 (23,8)		196 (32,9)		114 (19,2)	
Sim	240 (28,7)	61 (25,4)		82 (34,2)		45 (18,8)	
Depressão anterior			< 0,001		< 0,001		< 0,001
Não	511 (60,8)	49 (9,6)		87 (17,1)		29 (5,7)	
Sim	329 (39,2)	155 (47,1)		192 (58,4)		130 (39,5)	
Insegurança alimentar			0,001		0,002		0,003
Não	578 (68,8)	122 (21,1)		172 (29,8)		90 (15,6)	
Sim	262 (31,2)	82 (31,3)		107 (40,8)		69 (26,3)	
Total	840 (100)	204 (24,3)	-	279 (33,3)	-	159 (19,0)	-

^a Variáveis com dados ausentes.^b p-linearidade.

BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory.

ansiedade e 23,0% (n = 62) para SCAD, que foram significativamente maiores quando comparados com mulheres grávidas sem EG (tabela 2).

A análise bivariada mostrou que todas as variáveis relacionadas às EG foram significativamente associadas a maior prevalência de depressão, ansiedade e SCAD (tabela 2).

Na regressão logística, observou-se que gestantes com EG tiveram 60% mais chances de apresentar sintomas de depressão (RP = 1,6, IC95% 1,1-2,4, p = 0,018) e 90% mais chances de ter SCAD (RP = 1,9, IC95% 1,2-3,1, p = 0,005) em comparação àquelas sem EG. O envolvimento do abdome mostrou 60% mais chances de apresentar sintomas de depressão (RP = 1,6, IC95% 1,1-2,5, p = 0,017) e 90% mais chances de ter SCAD (RP = 1,9, IC95% 1,1-3,2, p = 0,010). Da mesma maneira, EG nas mamas mostrou 2,3 vezes mais sintomas de depressão (RP = 2,3; IC95% 1,3-4,0, p = 0,002), 1,7 vezes mais sintomas de ansiedade (RP = 1,7, IC95% 1,0-2,9, p = 0,033) e 3,1 vezes mais SCAD (RP = 3,1, IC95% 1,7-5,9, p < 0,001). Por outro lado, as chances de ter sintomas de depressão foram 2,9 vezes maiores com EG nas coxas (RP = 2,9, IC95% 1,6-5,4, p = 0,001) e 3,9 vezes maiores para aquelas com SCAD (RP = 3,9, IC95% 1,8-8,1, p < 0,001). A associação de EG no abdome e nas coxas com sintomas de ansiedade não foi estatisticamente significativa (p > 0,05), como mostrado na tabela 3.

Os presentes resultados mostraram que mulheres grávidas com EG tiveram maior prevalência de sintomas de depressão, sintomas

de ansiedade e SCAD, mesmo após o ajuste para todos os possíveis fatores de confusão. Embora os sintomas de ansiedade e depressão sejam frequentes durante a gestação, nenhum estudo anterior relatou sua associação com EG.

Alguns estudos avaliaram a qualidade de vida (QV) e EG.¹ Sabe-se que doenças crônicas da pele reduzem significativamente a QV e são fatores de risco para transtornos de humor. Pessoas com doenças crônicas de pele podem ficar deprimidas em virtude de tratamentos difíceis e pela QV reduzida.^{6,7}

Yamaguchi et al.¹ foram os primeiros pesquisadores a avaliar o impacto das EG na QV, usando o SKINDEX-29. Os autores descobriram que as EG têm efeito na QV de mulheres grávidas semelhante a outras doenças crônicas de pele.

Yamaguchi et al.² avaliaram algumas medidas preventivas tomadas por gestantes para evitar EG e melhora a QV emotiva e observaram que mulheres que seguiram medidas preventivas para controlar a presença de EG apresentaram menor QV emotiva do que gestantes que não o fizeram. Isso pode indicar que o uso de hidratantes para a pele, em virtude das emoções negativas causadas pela condição de pele, estão antecipando um efeito preventivo contra as estrias.

Karhade et al.³ avaliaram gestantes utilizando um questionário adaptado do *Dermatology Life Quality Index* e concluíram que 75% das mulheres estavam preocupadas com a permanência das lesões

Tabela 2 Prevalência de estrias gravídicas (EG) associadas a sintomas de depressão e ansiedade em gestantes

Variáveis	Sintomas de depressão (BDI ≤ 13)		Sintomas de ansiedade (BAI ≤ 11)		Sintomas combinados de ansiedade e depressão (BDI ≤ 13 + BAI ≤ 11)	
	n (%)	p-valor	n (%)	p-valor	n (%)	p-valor
<i>Presença e/ou aumento de EG na gestação</i>		0,021		0,055		0,110
Sim	270 (32,1)		102 (37,8)		62 (23,0)	
Não	570 (67,9)		177 (31,1)		97 (17,0)	
<i>EG no abdome</i>		0,005		0,027		0,037
Sim	199 (23,7)		79 (39,7)		51 (25,6)	
Não	641 (76,3)		200 (31,3)		108 (16,9)	
<i>EG nas mamas</i>		0,004		0,014		0,015
Sim	97 (11,5)		43 (44,3)		30 (30,9)	
Não	743 (88,5)		236 (31,8)		129 (17,4)	
<i>EG nas coxas</i>		0,001		0,009		0,007
Sim	62 (7,4)		30 (48,4)		21 (33,9)	
Não	778 (92,6)		249 (32,0)		138 (17,8)	

BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory; EG, estrias gravídicas.

Tabela 3 Análise de regressão logística da prevalência de sintomas de depressão e ansiedade de acordo com a presença e/ou aumento de estrias gravídicas (EG) durante a gestação

Variáveis	Sintomas de depressão (BDI ≤ 13)		Sintomas de ansiedade (BAI ≤ 11)		Sintomas combinados de ansiedade e depressão (BDI ≤ 13 + BAI ≤ 11)	
	RP (95% CI)	p-valor	RP (95% CI)	p-valor	RP (95% CI)	p-valor
<i>Presença e/ou aumento de EG na gestação^a</i>		0,018		-		0,005
Sim	1,6 (1,1; 2,4)		-		1,9 (1,2; 3,1)	
Não	1,0		-		1,0	
<i>EG no abdome^a</i>		0,017		-		0,010
Sim	1,6 (1,1; 2,5)		-		1,9 (1,1; 3,2)	
Não	1,0		-		1,0	
<i>EG nas mamas^a</i>		0,002		0,033		< 0,001
Sim	2,3 (1,3; 4,0)		1,7 (1,0; 2,9)		3,1 (1,7; 5,9)	
Não	1,0		1,0		1,0	
<i>EG nas coxas^a</i>		0,001		0,069		< 0,001
Sim	2,9 (1,6; 5,4)		3,2 (0,9; 11,3)		3,9 (1,8; 8,1)	
Não	1,0		1,0		1,0	

^a Variáveis ajustadas para classe socioeconômica, escolaridade, idade, gestação anterior, gestação planejada, obesidade, depressão anterior, insegurança alimentar e trimestre gestacional.

BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory; RP, razão de prevalência; IC, intervalo de confiança; EG, estrias gravídicas.

e 74% estavam dispostas a buscar tratamento para EG, e a maioria delas havia tentado preveni-las com tratamento tópico.

Os resultados do presente estudo mostraram a associação entre EG e sintomas de depressão e ansiedade durante a gestação, independentemente da região corporal afetada (abdome, mamas ou coxas). As EG não são apenas um desconforto estético, mas podem desencadear transtornos de humor.

Suporte financeiro

Este trabalho recebeu suporte financeiro do Ministério da Saúde (DECIT) e CNPq/Brasil (Processo 401726/2015-0 APP/Chamada 47/2014), Fundação Bill & Melinda Gates (INV-007186/OPP1142172) e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT-EM; Processo 465671/2014-4 APP/Chamada 16/2014).

Contribuição dos autores

Talita Pereira Calheiros: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Bárbara Borges Rubin: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Jéssica Puchalski Trettim: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Laura Medeiros de Oliveira: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Ricardo Tavares Pinheiro: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.







Hiram Larangeira de Almeida Jr: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Yamaguchi K, Suganuma N, Ohashi K. Quality of life evaluation in Japanese pregnant women with striae gravidarum: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2012;5:450.
2. Yamaguchi K, Suganuma N, Ohashi K. Prevention of striae gravidarum and quality of life among pregnant Japanese women. *Midwifery*. 2014;30:595–9.
3. Karhade K, Lawlor M, Chubb H, Johnson TRB, Voorhees JJ, Wang F. Negative perceptions and emotional impact of striae gravidarum among pregnant women. *Int J Womens Dermatol*. 2021;7:685–91.
4. Kordi M, Rashidi Fakari F, Mazloum SR, Layegh P. Quality of life evaluation in Iranian postpartum women with and without striae gravidarum. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2016;10:e3993.
5. Ciechanowicz P, Sikora M, Taradaj K, Ruta A, Rakowska A, Kociszewska-Najman B, et al. Skin changes during pregnancy. Is that an important issue for pregnant women? *Ginekol Pol*. 2018;89:449–52.
6. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135:984–91.
7. Guo F, Yu Q, Liu Z, Zhang C, Li P, Xu Y, et al. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e22983.
8. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
9. Corrêa AMS, Escarilha RP, Sampaio MFA, Panigassi G, Maranha LK, Bergamasio S. Acompanhamento e avaliação da segurança alimentar de famílias brasileiras: validação de metodologia e de instrumento de coleta de informação. Urbano/rural. Relatório técnico: versão preliminar. Brasília: Ministério da Saúde: Organização Pan-Americana da Saúde; 2004.

Talita Pereira Calheiros , Bárbara Borges Rubin ,
Jéssica Puchalski Trettim ,
Laura Medeiros de Oliveira , Ricardo Tavares Pinheiro 
e Hiram Larangeira de Almeida Jr. *

Programa de Pós-Graduação em Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: hiramalmeidajr@gmail.com (H.L. Almeida Jr.).

Recebido em 22 de agosto de 2024; aceito em 10 de setembro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.04.009>

2666-2752/ © 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob a licença de CC BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Níveis séricos de vitamina D em pessoas com albinismo no Brasil☆☆☆



Prezado Editor,

O albinismo oculocutâneo é distúrbio autossômico recessivo causado por mutações nos genes *TYR*, *AOC2*, *TYRP1* e *SLC45A2*, levando à produção reduzida ou ausente de melanina nos melanócitos.¹ A melanina absorve e espalha a radiação ultravioleta (RUV) e a luz visível na pele.² Em virtude da falta de melanina, os indivíduos com albinismo são altamente suscetíveis aos efeitos nocivos da RUV, tornando a proteção solar uma prioridade para prevenir danos actínicos e neoplasias malignas da pele.^{1,3,4} A fotoproteção reduz a produção de vitamina D (VD) ao bloquear sua síntese na pele.^{3,5} Como as pessoas com albinismo evitam rigorosamente o sol, acredita-se que elas correm o risco de ter baixos níveis de VD.^{6,7}

A VD é lipossolúvel obtida principalmente da produção endógena da pele e, em menor grau, da dieta. A maior parte da VD sérica vem da conversão de 7-desidrocolesterol em vitamina D₃ na pele por meio da radiação UVB.⁸ Além de seu papel no metabolismo ósseo, a VD participa das funções de quase todos os sistemas do corpo.⁹ Sua deficiência tem sido associada a várias doenças, tornando importante detectar e tratar a deficiência de VD em grupos de alto risco.¹⁰

O objetivo principal deste estudo foi avaliar os níveis séricos de VD em pessoas com albinismo que foram aconselhadas sobre fotoproteção rigorosa e sem suplementação oral de VD. O objetivo secundário foi determinar o impacto de outras variáveis nos níveis séricos de VD. Este é um estudo observacional transversal prospectivo conduzido no Setor de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo. Os participantes foram recrutados aleatoriamente do Programa Pró-Albino. Os critérios de inclusão foram ter albinismo e nenhuma suplementação de VD por pelo menos seis meses. Os critérios de exclusão incluíram gravidez e certas comorbidades.

As coletas de sangue foram realizadas de setembro de 2020 a agosto de 2022. São Paulo tem alta radiação solar durante todo o ano, com índice UVB médio de 11. As coletas foram realizadas sem considerar as quatro estações climáticas. Os participantes assinaram termos de consentimento informado, e o projeto foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Os participantes foram entrevistados sobre exposição solar por meio de um questionário. Foram avaliados a exposição solar diária, o uso de protetor solar, as medidas mecânicas de fotoproteção e a ocupação do paciente. O fotoenvelhecimento da pele foi avaliado pela escala GLOGAU, adaptada para albinismo, e a ingestão alimentar de VD foi avaliada por meio de um questionário de frequência alimentar. Dados demográficos e clínicos foram coletados durante as consultas médicas.

Os dados considerados incluíram idade, gênero, nível socioeconômico, local de nascimento, cor da pele, cor do cabelo, cor dos olhos, tabagismo, índice de massa corporal (IMC) e atividade física. Foram coletados 5 mL de sangue venoso para análise dos níveis de VD. Os níveis séricos de 25(OH)D foram medidos usando o imunoensaio de micropartículas de quimioluminescência ARCHITECT-OH-Vitamin-D. Os dados foram analisados usando Jamovi® em ambiente R.

Os dados contínuos foram resumidos por valores médios, intervalos de confiança e desvio padrão. Os dados categóricos foram descritos por sua frequência absoluta e proporção. Os dados contínuos foram testados para normalidade usando o teste de

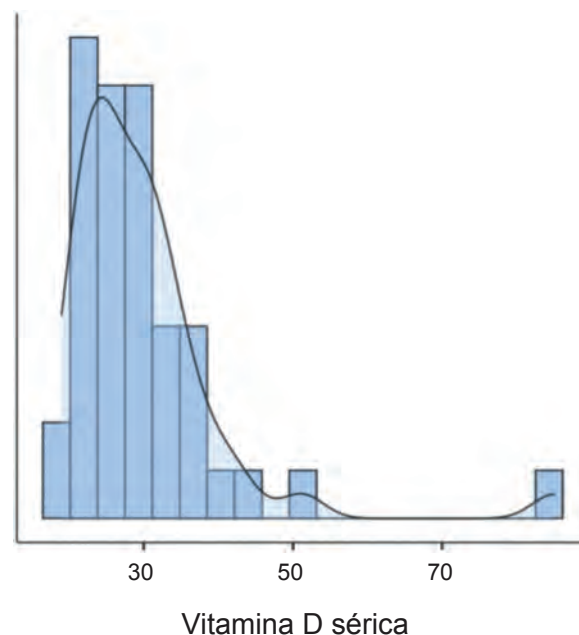


Figura 1 Distribuição dos níveis de vitamina D na amostra. O nível sérico médio de 25(OH)D na amostra foi de 30 ng/mL, com 97,6% dos participantes apresentando níveis acima de 20 ng/mL, 60% níveis de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL e 40% acima de 30 ng/mL, com valor máximo de 85 ng/mL.

Shapiro-Wilk, e testes paramétricos ou não paramétricos foram aplicados adequadamente.

A amostra consistiu em 42 indivíduos com média de idade de 22,03 anos, peso médio de 61,8 kg, altura média de 1,51 m e IMC médio de 25 (tabela 1). A distribuição por gênero foi semelhante, com 52,4% femininos. A cor da pele mais comum foi branca (76,3%), e a cor da pele parental mais comum foi parda (53,4%). A maioria dos participantes relatou usar protetor solar (85,7%) e praticar medidas de fotoproteção. O nível sérico médio de 25(OH)D foi de 30 ng/mL.

Apenas um participante apresentou níveis de VD abaixo de 20 ng/mL, com 97,6% apresentando níveis acima de 20 ng/mL e 40% acima de 30 ng/mL (fig. 1). Não foram encontradas correlações significantes entre os níveis séricos de VD e variáveis como idade, gênero, cor da pele, atividade física ou grau de fotodano (tabela 2). Os níveis de VD foram semelhantes nas diferentes estações. Os dados foram submetidos a teste ANOVA unidirecional, que confirmou que não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de VD entre as estações, com $p = 0,687$ (fig. 2).

Apenas três estudos publicados na literatura avaliaram especificamente os níveis séricos de VD em pessoas com albinismo, todos os quais foram realizados em países africanos. Especificamente, esses três estudos concluíram que os níveis séricos de VD em pessoas com albinismo, quando comparados com os daquelas com pele pigmentada, eram mais elevados, mesmo com a suposta fotoproteção.^{4,5,7} Achados semelhantes foram observados neste estudo brasileiro, com a maioria dos participantes apresentando níveis normais de VD apesar das medidas fotoprotetoras. A falta de correlação entre os níveis de VD e as variáveis analisadas pode ser decorrente do pequeno tamanho amostral. Estudos mais extensos com amostras maiores e análises detalhadas podem fornecer mais informações.

Os níveis séricos de VD na população com albinismo objeto deste estudo estavam dentro da faixa de suficiência, mesmo sem suplementação oral e apesar das medidas fotoprotetoras. Esses valores não foram influenciados pelas variáveis analisadas. Pessoas com albinismo em regiões com alta radiação solar provavelmente não cor-

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.003>

☆ Como citar este artigo: Marçon CR, Costa LL, Mazzon MPR, Kawakami NT, Carvalho CCP. Serum levels of vitamin D in people with albinism from Brazil. An Bras Dermatol. 2025;100:577–9.

☆☆ Trabalho realizado na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Tabela 1 Resultados de variáveis constitucionais

	N	Intervalo de confiança de 95%			Desvio padrão	Mínimo	Máximo
		Média	Limite inferior	Limite superior			
Idade	42	27,74	22,03	33,44	18,306	3	67
Peso	42	61,75	53,03	70,47	27,982	13,20	115,00
Altura	42	1,51,	1,44	1,58	0,232	1,00	1,83
IMC	42	24,97	22,81	27,13	6,921	12,69	35,13

Detalhes das variáveis constitucionais (idade, peso, altura e IMC) encontradas nos 42 indivíduos da amostra.

Tabela 2 Variáveis estudadas e sua relação com os níveis séricos de 25(OH)D

Preditor	Estimativas	Erro padrão	t	p
Intercepto ^a	24,43451	7,17522	3,40540	0,002
Vitamina D total	-1,66e-4	0,00277	-0,05997	0,953
Cor do cabelo branco				
Cabelo branco - Outros	0,02573	4,02660	0,00639	0,995
Cor dos olhos verdes				
Olhos verdes - Outros	3,02581	4,96927	0,60890	0,547
Exposição solar diária das 6 às 18h - mais do 30 min				
Mais de 30 min - Menos de 30 min.	0,00130	5,78696	2,24e-4	1,000
Uso de fotoprotetor solar:				
Sim - Não	2,75324	6,34766	0,43374	0,667
Grau de fotodano solar (choice = tipo 1 [leve])				
Não verificado - Verificado	2,15289	3,97541	0,54155	0,592

Nenhuma das variáveis utilizadas no modelo influenciou os níveis séricos de 25(OH)D.

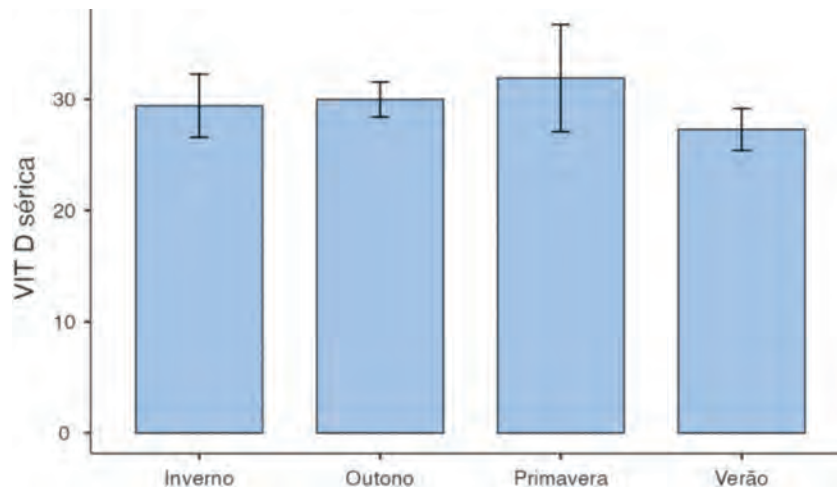


Figura 2 Níveis séricos de vitamina D em diferentes estações climáticas. Os níveis de vitamina D foram semelhantes nas diferentes estações. Os dados foram submetidos ao teste ANOVA unidirecional, que confirmou que não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de vitamina D entre as estações ($p = 0,687$).

rem risco de deficiência de VD, e os valores normais de VD devem ser considerados equivalentes à população em geral. A suplementação empírica não é indicada, a menos que seja baseada em necessidades individuais avaliadas por meio de investigação clínica e medidas periódicas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Carolina Reato Marçon: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; análise estatística; concepção e planejamento do estudo.

Lilian Lemos Costa: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo.

Maria Paula Ribeiro Mazzon: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; concepção e planejamento do estudo.

Nathalia Terumi Kawakami: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; concepção e planejamento do estudo.

Camila Cardoso Paes Carvalho: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Marçon CR, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *An Bras Dermatol*. 2019;94:503–20.
2. Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. Skin color is relevant to vitamin D synthesis. *Dermatology*. 2013;227:250–4.
3. Bogaczewicz J, Karczarewicz E, Pludowski P, Zabek J, Wozniacka A. Requirement for vitamin D supplementation in patients using photoprotection: variations in vitamin D levels and bone formation markers. *Int J Dermatol*. 2016;55:176–83.
4. Enechukwu N, Cockburn M, Ogun G, Ezejiofor OI, George A, Ogunbiyi A. Higher vitamin D levels in Nigerian albinos compared with pigmented controls. *Int J Dermatol*. 2019;58:1148–52.
5. Van der Walt JE, Sinclair W, Vitamin D. levels in patients with albinism compared with those in normally pigmented Black patients attending dermatology clinics in the Free State province. South Africa. *Int J Dermatol*. 2016;55:1014–9.
6. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003–2006. *Cancer Causes Control*. 2012;23:133–40.
7. Cornish DA, Maluleke V, Mhlanga T. An investigation into a possible relationship between vitamin D, parathyroid hormone, calcium and magnesium in a normally pigmented and an albino rural black population in the Northern Province of South Africa. *Biofactors*. 2000;11:35–8.
8. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the skin: an update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:223–35.
9. Maia M, Maeda SS, Marçon C. Correlation between photoprotection and 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone level. *An Bras Dermatol*. 2007;82:233–7.
10. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1689S–96S.

Carolina Reato Marçon , Lilian Lemos Costa ,
Maria Paula Ribeiro Mazzon ,
Nathalia Terumi Kawakami ,
e Camila Cardoso Paes Carvalho 

Serviço de Dermatologia, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: carolrmarcon@hotmail.com (C.R. Marçon).

Recebido em 30 de junho de 2024; aceito em 8 de outubro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.03.008>
2666-2752/ © 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Tratamento bem-sucedido de alopecia areata difusa grave com abrocitinibe^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Alopecia areata (AA) é doença autoimune crônica caracterizada por perda de cabelos não cicatricial.¹ Clinicamente, vários padrões de perda de cabelos podem ser observados. Entre eles, a AA difusa é subtipo único, descrito como afinamento generalizado dos cabelos do couro cabeludo, o que produz impacto psicológico negativo nos pacientes.² O tratamento sistêmico para AA grave é limitado, mas os inibidores da Janus quinase (JAK; baricitinibe e ritlecitinibe) mostraram recentemente resultados promissores em ensaios clínicos e foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de AA grave.¹ Outros inibidores de JAK, em particular o abrocitinibe, um inibidor altamente seletivo de JAK1, foi aprovado para o tratamento de dermatite atópica (DA) moderada a grave,³ mas nenhum ensaio clínico foi conduzido para investigar seu potencial terapêutico em AA.

Este relato descreve uma série de casos de pacientes com AA grave que apresentaram melhora após o tratamento com abrocitinibe. Seis pacientes com AA grave, tratados no hospital entre julho de 2023 e junho de 2024, foram incluídos neste relato.

Esses pacientes, que tinham escore na ferramenta Severity of Alopecia Tool (SALT) ≥ 50 , indicando AA grave, não tiveram resposta aos glicocorticoides sistêmicos ou recusaram seu uso. Eles receberam 100 mg de abrocitinibe diariamente por pelo menos 12 semanas. Se o paciente se recuperasse em 12 semanas, o intervalo de dosagem era estendido. As características dos pacientes foram avaliadas no início do estudo e os escores SALT foram medidos a cada quatro semanas.

A média de idade dos pacientes foi de $38,4 \pm 8,7$ anos (variação de 27 a 52), com duração da AA variando de 1,5 a seis meses (média de $3,1 \pm 1,7$ meses). Dados demográficos e características clínicas detalhadas estão resumidos na tabela 1. No início do estudo, o escore SALT médio foi de $56 \pm 7,8$ (variação de 50 a 70) e, após oito semanas de tratamento, todos os pacientes atingiram escore SALT ≤ 20 . Dois terços dos pacientes (4/6) apresentaram recuperação completa em 12 semanas (escore SALT = 0), com escore SALT final médio de $2 \pm 3,6$ (variação de 0 a 9). A tabela 1 também ilustra as melhoras clínicas observadas durante o período de tratamento. A figura 1 apresenta imagens representativas desses pacientes no início do estudo e 12 semanas após o tratamento. Notavelmente, o abrocitinibe foi bem tolerado, sem eventos adversos relatados.

Que seja de conhecimento dos autores, essas são as primeiras experiências clínicas avaliando o papel do abrocitinibe no tratamento de AA difusa grave, e os pacientes aqui relatados mostraram resposta rápida ao abrocitinibe. Estudos anteriores relataram tratamento bem-sucedido com abrocitinibe em vários casos de AA com DA concomitante.⁴ Além disso, há uma hipótese de que a AA difusa possa estar relacionada à hipersensibilidade e ao aumento no nível sérico de IgE.² Todos os seis pacientes aqui relatados tinham histórico de rinite alérgica e um deles tinha DA moderada; quatro dos seis pacientes exibiram altos níveis séricos de IgE, sugerindo que doenças atópicas concomitantes podem prever resposta positiva ao tratamento com abrocitinibe. É digno de nota considerar que as condições de dois pacientes pioraram após a redução da medicação; portanto, é necessária exploração mais aprofundada sobre como proceder com a redução do medicamento. Os autores recomendam investigação mais aprofundada por meio de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e a segurança do abrocitinibe para AA grave.

Tabela 1 Características clínicas e escores SALT dos pacientes

Pacientes (no.)	Gênero	Idade, anos	Duração da doença, meses ^a	Nível de IgE (KUA/L) ^b	Doenças atópicas	Escore SALT inicial	Escore SALT na semana 4	Escore SALT na semana 8	Escore SALT na semana 12	Escore SALT na semana 24
1	F	35	1,5	121	RA	54	36	4	0	5
2	M	27	6	576	RA	60	34	16	9	4
3	F	42	4	47.2	RA	50	14	2	0	3
4	M	41	2	225	RA, DA	70	31	2	1	0
5	F	33	3	136	RA	52	16	4	0	0
6	F	52	2	20.1	RA	50	20	4	0	0

F, feminino; M, masculino; RA, rinite alérgica; DA, dermatite atópica; SALT, Severity of Alopecia Tool.

^a A duração da doença foi determinada a partir da exacerbação mais recente.

^b Nível sérico total de IgE > 60 KUA/L foi definido como elevado.

DOI do artigo original: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.004>

☆ Como citar este artigo: Li Z, Shen L, Lin JM, Tao K, Miao Y, Ni C, et al. Successful treatment of severe diffuse alopecia areata with abrocitinib. An Bras Dermatol. 2025;100:580–2.

☆☆ Trabalho realizado no Huashan Hospital, Fudan University, Xangai, China.

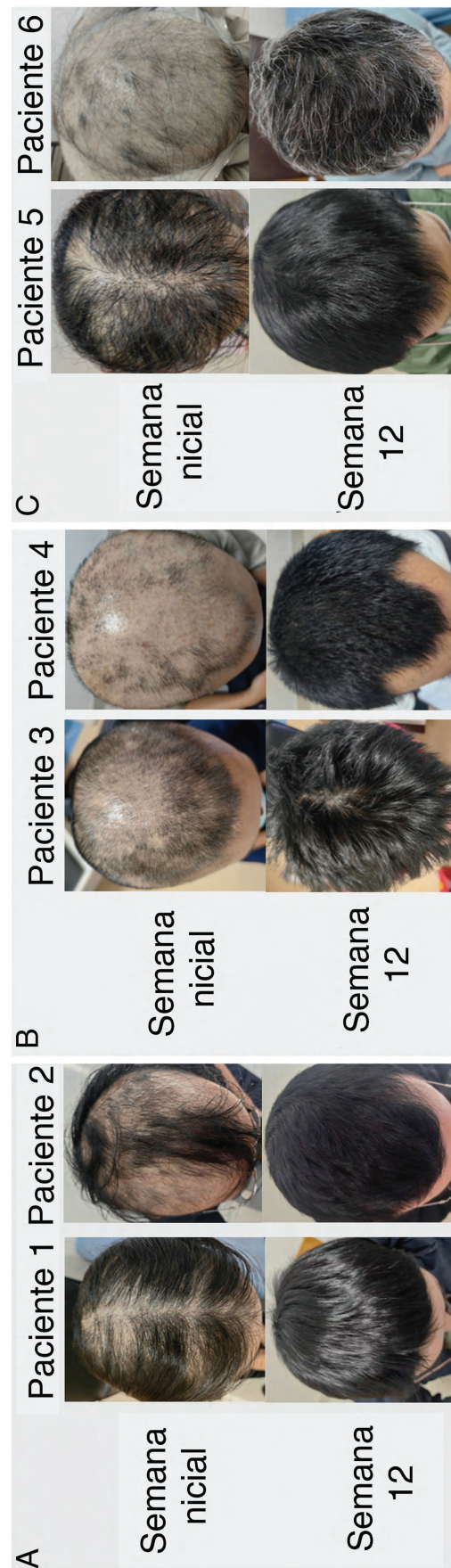


Figura 1 Imagens representativas de pacientes com AA no início do estudo e 12 semanas após o tratamento.

Suporte financeiro

Subsídios de Shanghai Engineering Research Center of Hair Medicine (19DZ2250500), Key Specialty Research Centre of Shanghai Health Commission (2023ZZ02018), Leading Talent Project of Shanghai Health Commission (2022LJ017), Jing'an District Clinical Advantage Special Disease Construction Project (2021ZB01), Clinical Research Plan of SHDC (SHDC22022302), Shanghai Hospital Development Center Foundation (SHDC12024144), Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdk01002), National Key Research and Development Program of China (2023YFC2509000).

Contribuição dos autores

Zheng Li: Investigação; recursos; visualização; redação e rascunho original.

Linxia Shen: Investigação; recursos; visualização; análise formal.

Jui-Ming Lin: Redação-revisão e edição.

Ke Tao: Investigação.

Ying Miao: Investigação.

Chunya Ni: Investigação.

Youyu Sheng: Investigação.

Jinran Lin: Aquisição de financiamento; administração do projeto; recursos; redação-revisão e edição.

Wenyu Wu: Concepção do estudo; administração do projeto; aquisição de financiamento e recursos.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, Ioannides D, Katoulis AC, Lazaridou E, et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:687–94.
2. Zhao Y, Zhang B, Caulloo S, Chen X, Li Y, Zhang X. Diffuse alopecia areata is associated with intense inflammatory infiltration and CD8+ T cells in hair loss regions and an increase in serum IgE level. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:709–14.
3. Olydam JI, Schlösser AR, Custurone P, Nijsten TEC, Hijnen D. Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:2537–42.
4. Zhao J, Liu L. A case of atopic dermatitis with alopecia universalis in a patient treated with abrocitinib. *JAAD Case Rep*. 2022;22:99–100.

Zheng Li ^a, Linxia Shen ^a, Jui-Ming Lin ^a,
Ke Tao ^a, Ying Miao ^a, Chunya Ni ^b,
Youyu Sheng ^a, Jinran Lin ^a
e Wenyu Wu ^{a,b,c,*}

^a Departamento de Dermatologia, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Dermatology, Xangai, China

^b Departamento de Dermatologia, Jing'an District Central Hospital, Xangai, China

^c National Clinical Research Center for Aging and Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Xangai, China

* Autor para correspondência.

E-mail: wenyu.wu@fudan.edu.cn (W. Wu).

Recebido em 22 de setembro de 2024; aceito em 12 de novembro de 2024

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2025.04.010>

2666-2752/ © 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob a licença de CC BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



CARTAS - CASO CLÍNICO

Eficácia de upadacitinibe no controle de dermatite atópica, doença de Crohn e hidradenite supurativa: um tratamento, múltiplas indicações^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A dermatite atópica (DA) e a doença de Crohn (DC) são doenças inflamatórias crônicas que compartilham semelhanças fisiopatológicas, embora seus mecanismos imunopatológicos não tenham sido totalmente elucidados.¹

Inibidores da Janus quinase (iJAK) provaram ser eficazes no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes, incluindo DA e DC.² Ademais, a literatura relata predisposição para associação bidirecional entre DA e DC.¹ Neste artigo, discutimos dois casos da associação DA e DC tratados com upadacitinibe, alcançando controle de ambas as patologias.

Caso 1: paciente do sexo feminino, 47 anos, DA e asma desde a infância. Aos 39 anos iniciou DC, utilizando mesalazina, prednisona e antibióticos. Em 2019, houve piora da DC com enterorragia, diarreia, vômitos e perda ponderal. Sua calprotectina fecal era 56 mcg/g (VR < 50 µg/g), foi iniciado ustekinumabe.

Em 2021, a paciente apresentou exacerbação da DA, com lesões eritemato-crostosas, liquenificação e escoriação no pescoço, membros, couro cabeludo, lesões eritemato-descamativas nas mãos (fig. 1A). Os escores de atividade da doença eram altos: *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) de 45 e *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) de 20.

A paciente fez uso de ciclosporina 300 mg/dia com melhora inicial, mas houve perda de resposta após três meses. Iniciou-se upadacitinibe 15 mg/dia com melhora sig-

nificante da DA e da DC, com calprotectina fecal de 10 mcg/g. Após sete meses, a paciente descontinuou o ustekinumabe pelo controle da DC, e atualmente apresenta SCORAD 0 e DLQI 0 (fig. 1B).

Caso 2: paciente do sexo masculino, 19 anos, DA e asma na infância e diagnóstico de DC em 2015. Apresentou acne severa e hidradenite supurativa (HS) em 2019, tratado com isotretinoína. Havia utilizado anteriormente mesalazina, adalimumabe e prednisona para DC; usava ustekinumabe desde 2020.

Em 2022, o paciente apresentou piora simultânea da DA e da HS: nódulos fistulizados na face, abdome, axilas, nádegas (fig. 2). Na face, apresentava prurido intenso e lesões eritemato-descamativas exsudativas, assim como nas mãos, coxas e pés. A dosagem de IgE era de 1006 kU/L e calprotectina fecal > 3.000 µg/g. DLQI 18 e SCORAD 65,4. A ileocolonoscopia indicou úlceras profundas e inflamação no cólon direito (fig. 3).

Foi iniciado tratamento com upadacitinibe 15 mg/dia, com melhora completa das lesões da pele (fig. 2). O paciente apresentou remissão clínica da DC, com normalização da calprotectina fecal em 35 µg/g e ileocolonoscopia com remissão endoscópica (fig. 4).

O upadacitinibe é um iJAK1 atualmente aprovado para DA no Brasil e para DA e DC nos EUA. Apesar da ausência de protocolos/diretrizes para o tratamento concomitante de múltiplas doenças inflamatórias, o perfil de interleucinas inibidas potencialmente abrange patologias associadas.¹

Estudos de randomização mendeliana e metanálises destacaram relação bidirecional entre DA e DC e outras doenças inflamatórias/autoimunes, como artrite reumatoide.¹ Entre os mecanismos que poderiam explicar a associação estão fatores predisponentes compartilhados, como estresse, obesidade, falta de amamentação, urbanização e dietas.³

Respostas inflamatórias inadequadas a microrganismos intestinais ou cutâneos, levando à ruptura na barreira protetora ao ambiente externo, seja epitélio intestinal ou epiderme, juntamente com disbiose e colonização por microrganismos patogênicos, fornecem possíveis explicações.^{3–5}

Predisposição genética pode desempenhar um papel, pois genes que predis põem à DA regulam a diferenciação e função dos linfócitos-T, assim como certos componentes do sistema

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.007>

☆ Como citar este artigo: Bueno-Filho R, Lorenzini D, Parra RS. Efficacy of upadacitinib in the management of atopic dermatitis, Crohn's disease, and hidradenitis suppurativa: one treatment, multiple indications. *An Bras Dermatol*. 2025;100:583–6.

☆☆ Trabalho realizado na Divisão de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

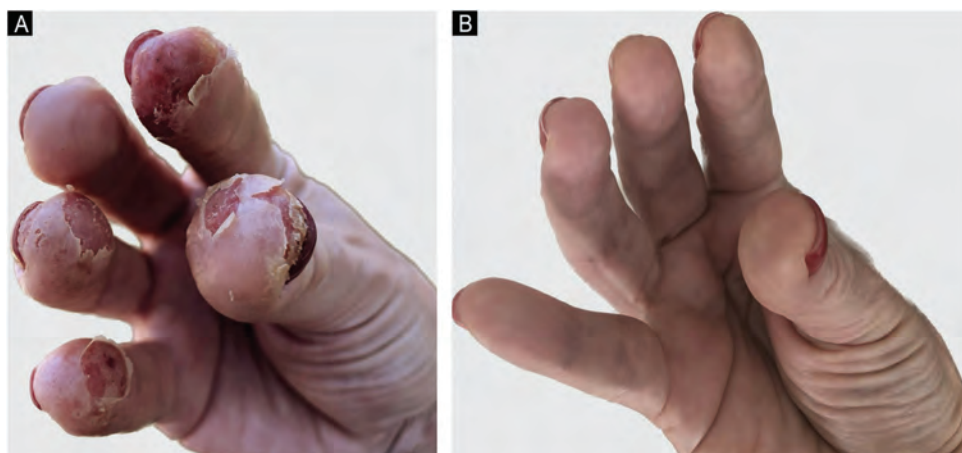


Figura 1 Caso 1. (A) Lesões eritematosas e descamativas intensas, em especial nas polpas digitais da mão direita, com algumas crostas. (B) Melhora completa das lesões após upadacitinibe.



Figura 2 Caso 2. (A) Múltiplas lesões com eritema, descamação, crostas e também nódulos, alguns com saída de secreção. (B) Melhora quase completa da inflamação, restando cicatrizes inestéticas na face, em especial nos locais onde havia nódulos.

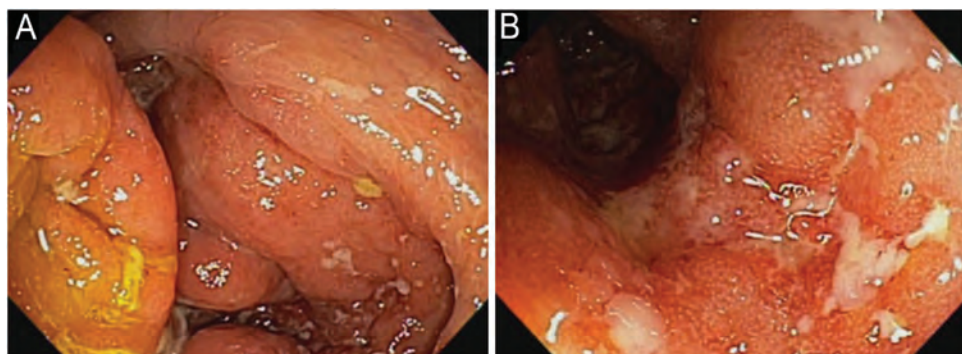


Figura 3 Ileocolonoscopia antes do tratamento com upadacitinibe. Vávula ileocecal (A) e ceco (B) com múltiplas úlceras profundas, indicativo da doença de Crohn ativa.

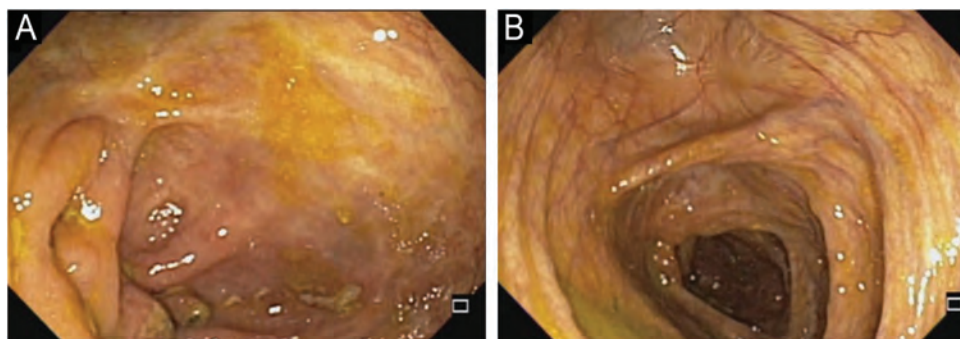


Figura 4 Ileocolonosopia após do tratamento com upadacitinibe. Válvula ileocecal (A) e ceco (B) com cicatrização completa da mucosa.

imunológico inato, e alguns genes são compartilhados com outras doenças, como DC.⁶

A inflamação compartilhada mediada por linfócitos-T em DA e DC é digna de nota: 1/3 dos pacientes com DA exibem autorreatividade imunológica, particularmente aqueles com doença crônica ou persistente.⁷ Respostas exageradas Th1 e Th17 promovem a autoimunidade e contribuem para a cronicidade da DC, e também estão implicadas na persistência da DA. Especula-se que a inflamação crônica na DA possa fomentar a inflamação sustentada Th1/Th17 e predispor a doenças como a DC.^{8,9}

A compreensão da fisiopatologia e da epidemiologia ainda não fornece explicação precisa para as associações entre essas doenças. No entanto, devemos permanecer vigilantes para melhorar nossas abordagens terapêuticas. A perspectiva de tratar patologias inflamatórias com uma única medicação significa progresso notável, pois reduzimos interações medicamentosas e efeitos colaterais indesejados. Embora os casos relatados demonstrem resultados promissores no tratamento de múltiplas doenças inflamatórias com upadacitinibe, mais estudos são necessários para confirmar sua segurança e eficácia a longo prazo. Até que mais evidências surjam, é essencial que a terapia seja monitorada de maneira individualizada e cuidadosa.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Roberto Bueno-Filho: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Daniel Lorenzini: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação final da versão final do manuscrito.

Rogério Serafim Parra: Levantamento dos dados, ou análise e interpretação dos dados; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Lee H, Lee JH, Koh SJ, Park H. Bidirectional relationship between atopic dermatitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1385–94.
2. Kotyla P, Gumkowska-Sroka O, Wnuk B, Kotyla K. Jak inhibitors for treatment of autoimmune diseases: lessons from systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15:936.
3. Zuo T, Ng SC. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Front Microbiol.* 2018;9:2247.
4. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:26–35.
5. Petersen EBM, Skov L, Thyssen JP, Jensen P. Role of the gut microbiota in atopic dermatitis: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:5–11.
6. Rodriguez E, Baurecht H, Wahn AF, Kretschmer A, Hotze M, Zeilinger S, et al. An integrated epigenetic and transcriptomic analysis reveals distinct tissue specific patterns of DNA methylation associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1873–83.
7. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2013;45:808–12.
8. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1344–54.
9. Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2625–30.

Roberto Bueno-Filho ^{a,*}, Daniel Lorenzini ^b
e Rogério Serafim Parra ^c

^a *Divisão de Dermatologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil*

^b *Departamento de Dermatologia, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil*

^c *Divisão de Coloproctologia, Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mail: rbf@fmrp.usp.br (R. Bueno-Filho).

Recebido em 26 de agosto de 2024; aceito em 22 de outubro de 2024

CARTA – CASO CLÍNICO

Líquen plano pigmentoso induzido por golimumabe em paciente com colite ulcerativa☆☆☆



Prezado Editor,

Os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) têm eficácia comprovada no tratamento de várias condições inflamatórias imunomediadas. Cinco inibidores do TNF- α estão disponíveis atualmente: infliximabe, adalimumabe, etanercepte, certolizumabe pegol e golimumabe. Em geral, os inibidores do TNF- α demonstram perfis de tolerabili-

dade favoráveis, mas estão associados a reações adversas específicas, principalmente manifestações cutâneas,^{1,2} que incluem respostas relacionadas à injeção/infusão, infecções de pele, neoplasias e manifestações imunomediadas.² Este relato descreve um caso raro de líquen plano pigmentoso possivelmente desencadeado pela administração de golimumabe.

Paciente masculino, de 43 anos, em tratamento com golimumabe (100 mg mensais) por um ano em decorrência de histórico de colite ulcerativa; apresentou hiperpigmentação facial progressiva evoluindo ao longo de seis meses. O paciente, com fototipo Fitzpatrick IV, trabalhava em escritório e tinha exposição mínima ao sol. Ele negou qualquer



Figura 1 Manchas marrom-acinzentadas com tonalidade arroxeada na face. Notar o envolvimento das pálpebras.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.002>

☆ Como citar este artigo: Alfaro-Sepúlveda D, Escanilla C, Valenzuela F, Peirano D. Golimumab-induced lichen planus pigmentosus in a patient with ulcerative colitis. An Bras Dermatol. 2025;100:587–9.

☆☆ Trabalho realizado na Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

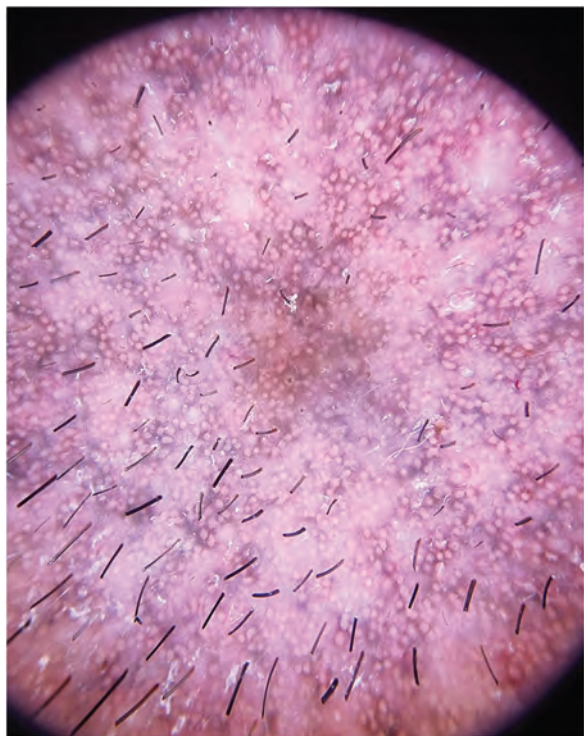


Figura 2 Dermatoscopia. Hiperpigmentação marrom-acinzentada com padrão liquenoide ao redor de aberturas foliculares e estruturas isoladas, brancas e brilhantes, semelhantes a rosetas.

história prévia de hiperpigmentação facial ou mucosa e confirmou não ter utilizado tratamentos tópicos ou produtos cosméticos diários. No exame físico, foi observada hiperpigmentação difusa na face, de coloração marrom, afetando as pálpebras, mas poupando a ponta nasal, pruriginosa, sem descamação ou erosões (fig. 1). O paciente exibia membranas mucosas e anexos intactos. A avaliação derma-

toscópica revelou hiperpigmentação marrom-acinzentada difusa com padrão liquenoide circundando as aberturas foliculares e estruturas isoladas brancas brilhantes em forma de rosetas (fig. 2).

Considerando o contexto clínico e a extensão progressiva das lesões, foi realizado estudo histopatológico que revelou dermatite linfoplasmocitária superficial e perianexial, com padrão liquenoide focal na interface epiderme-derme e melanose dérmica, consistente com dermatite liquenoide pigmentada (fig. 3).

Investigações posteriores não revelaram outros fatores desencadeantes conhecidos para líquen plano pigmentoso, como infecção pelo vírus da hepatite B ou C, utilização de óleo de mostarda, hena, níquel ou tintura de cabelo. Um teste de contato padrão europeu foi realizado, e demonstrou resultados negativos. Foi iniciada terapia imunomoduladora tópica e, suspeitando-se de reação adversa cutânea secundária ao uso de golimumabe, foi solicitada reavaliação pela Gastroenterologia. O golimumabe foi suspenso e substituído por adalimumabe; essa decisão foi influenciada pelo fato de que, no sistema de saúde pública ao qual o paciente pertence, apenas os inibidores de TNF- α (golimumabe, adalimumabe, infliximabe) são autorizados para o tratamento de colite ulcerativa refratária ou grave. Atualmente, o paciente está recebendo adalimumabe há quatro meses. As lesões mostraram ligeira redução (fig. 4); entretanto, o prurido diminuiu significativamente, apesar de o paciente ter descontinuado a terapia imunomoduladora tópica sem orientação médica.

A maioria dos casos documentados envolvendo erupções cutâneas imunomediadas associadas a inibidores de TNF- α comumente representa o início de psoríase ou reações medicamentosas psoriasiformes.¹ Entretanto, embora raros, há um número crescente de relatos associando inibidores de TNF- α e erupções liquenoides.³ Entre esses casos relatados, as ocorrências foram mais frequentes com infliximabe, seguidas por etanercepte, adalimumabe e certolizumabe, em ordem decrescente.^{4,5} Nenhum caso relatado anteriormente de erupção liquenoide atribuída ao uso de

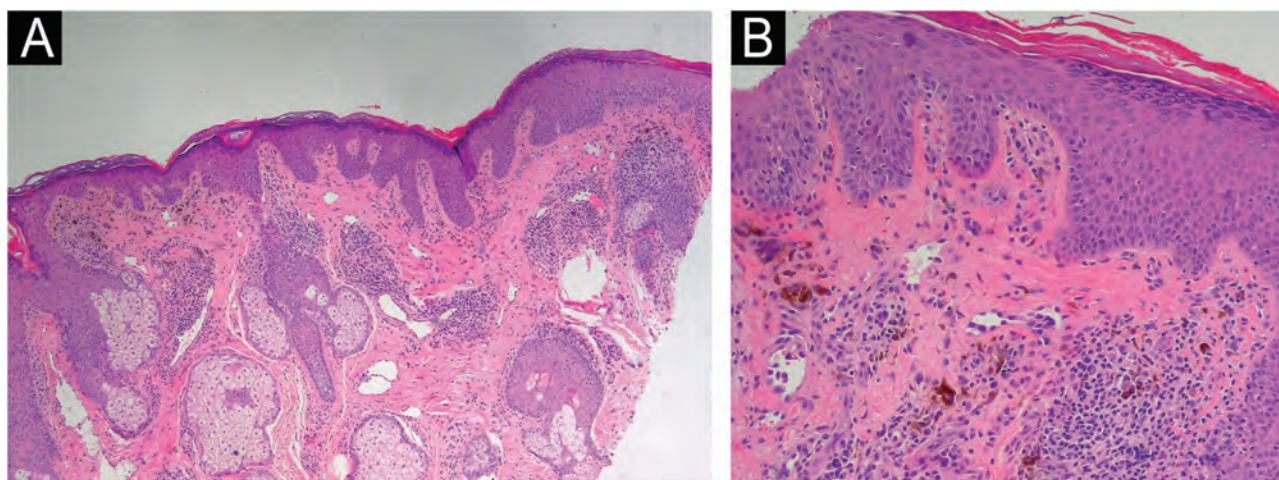


Figura 3 Histopatologia da pele exibindo características consistentes com dermatite liquenoide pigmentada. (A) Epiderme hiperqueratótica com acantose irregular, e com infiltrado linfoplasmocitário perivascular e perifolicular na derme, acompanhado de numerosos melanófagos (Hematoxilina & eosina, 100 \times). (B) Corpúsculos de Civatte também estão presentes (Hematoxilina & eosina, 200 \times).



Figura 4 Hiperpigmentação facial após a descontinuação do golimumabe e quatro meses de terapia com adalimumabe, mostrando alguma redução.

golimumabe foi encontrado após investigação na literatura em inglês ou espanhol.

A fisiopatologia da erupção liquenoide induzida por anti-TNF- α permanece obscura. Entretanto, alguns autores propõem que a inibição do TNF- α em genótipos específicos pode levar à regulação positiva de citocinas opostas, como o interferon- α . Essa regulação positiva pode ativar células T e células dendríticas, desencadeando resposta inflamatória que pode induzir o líquen plano.⁶

Relatar efeitos adversos raros desses medicamentos, cada vez mais utilizados na prática clínica, é crucial para estabelecer registros de farmacovigilância. Esses registros ajudam a entender as implicações de longo prazo do tratamento com inibidores do TNF- α , que são cada vez mais usados atualmente além do prazo de ensaios clínicos randomizados.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Daniela Alfaro-Sepúlveda: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Claudio Escanilla: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados ou análise e interpretação dos dados;

elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Fernando Valenzuela: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Dominga Peirano: Concepção e planejamento do estudo; obtenção dos dados ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura e aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Lindhaus C, Tittelbach J, Elsner P. Cutaneous side effects of TNF- α inhibitors. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:281–8.
2. Pasadyn SR, Knabel D, Fernández AP, Warren CB. Cutaneous adverse effects of biologic medications. *Cleve Clin J Med.* 2020;87:288–99.
3. Oliveira SC, Vasconcelos AHC, Magalhães EPB, Corrêa FJV, Rodrigues CEM. Clinical, histopathological and outcome analysis of five patients with lichenoid eruption following anti-tumor necrosis factor- α therapy for ankylosing spondylitis: report of one case and review of the literature. *Cureus.* 2020;12:e10598.
4. Jayasekera PS, Walsh ML, Hurrell D, Parslew RA. Case report of lichen planopilaris occurring in a pediatric patient receiving a tumor necrosis factor α inhibitor and a review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:e143–6.
5. Kunadia A, Shulman K, Sami N. Certolizumab-induced lichenoid eruption in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e245875.
6. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaefferbeke T, Taïeb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon- α in psoriasiform eruptions associated with antitumor necrosis factor- α treatments. *Br J Dermatol.* 2009;161:1081–8.

Daniela Alfaro-Sepúlveda ^{ID}*, Claudio Escanilla ^{ID}, Fernando Valenzuela ^{ID} e Dominga Peirano ^{ID}

Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

* Autor para correspondência.

E-mail: dalfarosep@gmail.com (D. Alfaro-Sepúlveda).

Recebido em 22 de maio de 2024; aceito em 4 de outubro de 2024



CARTAS - CASO CLÍNICO

Psoríase induzida por imunoterapia tratada com sucesso com guselcumabe em paciente com câncer gástrico metastático ☆,☆☆



Prezado Editor,

Programmed Death-1/Programmed Death Ligand-1 (PD-1/PD-L1) e *Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein-4* (CTLA-4) são proteínas reguladoras que inibem a atividade das células T.¹ Os inibidores do *checkpoint* imunológico removem o bloqueio do sistema imunológico, permitindo que as células T atuem contra células malignas.^{1,2} Em virtude da inativação desses receptores coinibitórios, podem surgir eventos adversos imunomediados, afetando o trato gastrointestinal, pulmões, sistema endócrino, rins, fígado, olhos, sistema musculoesquelético, sistema nervoso e pele.³ Entre as lesões cutâneas associadas aos medicamentos anti-PD-1 e anti-CTLA-4, foram descritas erupção cutânea maculopapular, psoríase, prurido, vitiligo, penfigoide bolhoso, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica e outras doenças menos comuns (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose exantemática generalizada aguda, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, dermatomiosite, vasculite).⁴ A psoríase relacionada à imunoterapia ocorre *de novo* ou como exacerbação de psoríase anterior.⁵ O presente relato descreve um caso de psoríase induzida por imunoterapia em paciente com câncer gástrico metastático tratado com sucesso com guselcumabe.

Paciente masculino, de 62 anos, apresentava placas com infiltração moderada e descamação discreta nas regiões dorsal, frontal e pré-auricular havia dois meses (fig. 1). Com diagnóstico prévio de adenocarcinoma gástrico estágio IV com metástase hepática, o paciente foi tratado com nivo-

lumabe 240mg a cada duas semanas por seis meses, com resposta parcial. O paciente não tinha histórico de doenças cutâneas prévias e negou histórico familiar de doenças imunomediadas. Foi levantada a hipótese de psoríase induzida por nivolumabe. Histopatologia de uma biópsia de pele revelou acantose regular, hipogranulose, paraceratose, capilares dilatados na derme papilar e microabscessos de Munro compatíveis com psoríase (fig. 2). As lesões cutâneas eram refratárias aos esteroides tópicos e, em decorrência de prurido intenso, o paciente interrompeu o tratamento do câncer. Em virtude da falta de resposta aos esteroides tópicos, dificuldade em aderir à fototerapia e contraindicação para o uso de acitretina e metotrexato por metástase hepática, o paciente iniciou tratamento com guselcumabe 100 mg nas semanas zero, quatro e a cada oito semanas. Após duas aplicações, foi observada melhora significativa (fig. 3). Após 12 meses, as lesões cutâneas foram completamente resolvidas, mas a neoplasia maligna progrediu com novas lesões hepáticas. O nivolumabe foi reiniciado e a pele permaneceu livre de lesões, sem eventos adversos significantes em decorrência do guselcumabe.

A psoríase associada aos inibidores do *checkpoint* imunológico ocorre em aproximadamente 0,5% dos pacientes.⁶ Pode ocorrer *de novo* (70%) ou como exacerbação de psoríase anterior (30%), e as lesões cutâneas geralmente aparecem de cinco a 12 semanas após o início da imunoterapia.⁵

Os inibidores do *checkpoint* imunológico aumentam a resposta das células T contra células tumorais, e o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias T-helper 1 (Th1) e 17 (Th17) pode resultar em exacerbação ou indução de psoríase.⁷

Um grande estudo retrospectivo analisando 7.008 pacientes que desenvolveram eventos adversos cutâneos relacionados ao sistema imunológico secundários ao anti-PD-1 ou anti-PD-L1 para tratamento de diferentes neoplasias malignas mostrou forte associação entre o desenvolvimento de lesões cutâneas, incluindo psoríase, e a resposta aos inibidores do *checkpoint* imunológico.⁸ Alguns estudos mostram que lesões gutatas e psoríase afetando > 10% da área da superfície corporal estão associadas a melhores respostas com a imunoterapia, mas o prurido é preditor negativo de resposta.⁵

Os tratamentos relatados para psoríase induzida por imunoterapia incluem esteroides tópicos, calcipotriol, fototerapia e terapias sistêmicas. O agente sistêmico mais comumente administrado é a acitretina, pois não tem

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.009>

☆ Como citar este artigo: Miyashiro D, Carnier TWC, Hirayama ALS, Sanches JA. Immunotherapy-induced psoriasis successfully treated with Guselkumab in a patient with metastatic gastric cancer. *An Bras Dermatol.* 2025;100:590–3.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil.



Figura 1 Placas eritematosas e descamativas na frente (A) e na região dorsal (B).

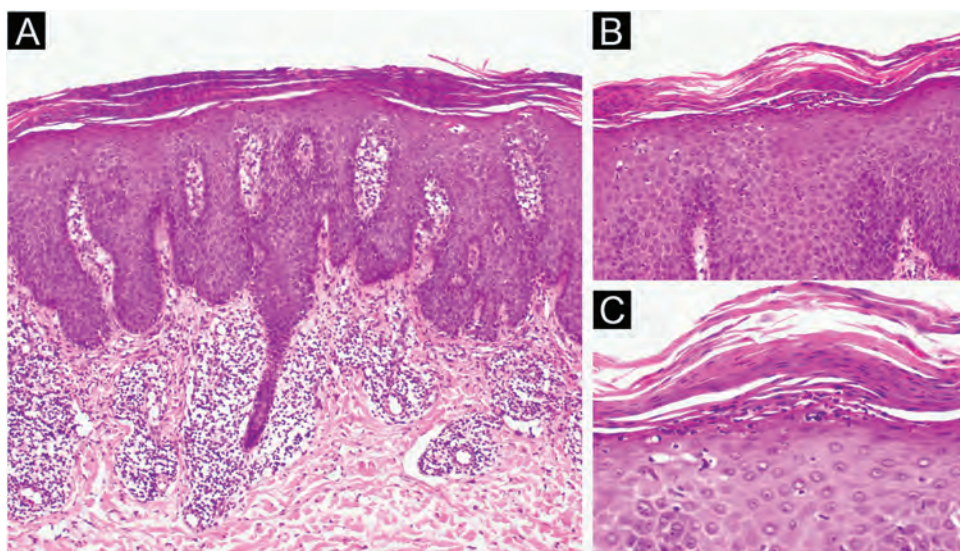


Figura 2 (A) Acanthose regular, hipogranulose, paraceratose, capilares dilatados na derme papilar (Hematoxilina & eosina, 100 \times). (B) Paraceratose e microabscessos de Munro (Hematoxilina & eosina, 200 \times). (C) Maior aumento mostrando paraceratose e microabscessos de Munro (Hematoxilina & eosina, 400 \times).

efeitos imunossupressores.⁵ O impacto dos produtos biológicos no tratamento da psoríase em pacientes com câncer não é totalmente compreendido. A maioria das evidências não mostra aumento do risco de câncer em pacientes com psoríase, artrite reumatoide ou doença inflamatória intestinal tratados com antifator de necrose tumoral alfa, anti-interleucina 17 (anti-IL-17), anti-IL-12 e/ou 23 ou inibidores da Janus-quinase.^{9,10}

Guselcumabe é anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe a IL-23 ao se ligar à sua subunidade p19. O uso de guselcumabe em pacientes com diagnósticos

anteriores de câncer foi investigado em pequenas séries de casos.^{9,10}

O presente relato descreve um paciente com psoríase *de novo* secundária à terapia com inibidor de *checkpoint* imunológico que foi tratado com sucesso com guselcumabe, com resposta rápida e sem eventos adversos significantes. Enfatiza-se a importância do tratamento dos eventos adversos imunomediados secundários à imunoterapia, já que o uso desse tipo de medicamento está aumentando rapidamente em virtude de sua eficácia em diferentes tipos de câncer, e os médicos devem estar atentos para tratar esses pacien-



Figura 3 Melhora significativa das lesões cutâneas após duas doses de guselcumabe.

tes de modo a proporcionar boa qualidade de vida e evitar a interrupção ou redução da dosagem para tratamento do câncer.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Denis Miyashiro: Concepção e planejamento do estudo; obtenção de dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Thiago William Carnier Jorge: Obtenção de dados, ou análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

André Luis da Silva Hirayama: Obtenção de dados, ou análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

José Antonio Sanches: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Alexandre Michalany, por fornecer as imagens da histopatologia.

Referências

1. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi KA, Farooqi H, et al. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. *Front Immunol.* 2023;14:1296341.
2. Mou P, Ge QH, Sheng R, Zhu TF, Liu Y, Ding K. Research progress on the immune microenvironment and immunotherapy in gastric cancer. *Front Immunol.* 2023;14:1291117.
3. Cluxton C, Naidoo J. Prospective clinical trials to advance the study of immune checkpoint inhibitor toxicity. *Curr Oncol.* 2023;30:6862–71.
4. Kawsar A, Hussain K, Muinonen-Martin AJ, Fearfield L. How to recognize and manage skin toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a practical approach. *Br J Dermatol.* 2023;189:i3–10.
5. Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D, Sollena P, Ortiz-Brugues A, Giaccherio D, et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: a multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:1310–20.
6. Wongvibulsin S, Pahalyants V, Kalinich M, Murphy W, Yu KH, Wang F, et al. Epidemiology and risk factors for the development of cutaneous toxicities in patients treated with

- immune-checkpoint inhibitors: a United States population-level analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86:563–72.
7. Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2023;14:1071983.
 8. Tang K, Seo J, Tiu BC, Le TK, Pahalyants V, Raval NS, et al. Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy. *JAMA Dermatol.* 2022;158:189–93.
 9. Mastorino L, Dapavo P, Avallone G, Merli M, Cariti C, Rubatto M, et al. Biologic treatment for psoriasis in cancer patients: should they still be considered forbidden? *J Dermatolog Treat.* 2022;33:2495–502.
 10. Rusiñol L, Camiña-Conforto G, Puig L. Biologic treatment of psoriasis in oncologic patients. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22:1567–78.

Denis Miyashiro ^{a,b,*}, Thiago William Carnier Jorge ^c,
André Luís da Silva Hirayama ^{a,b}
e José Antonio Sanches ^{a,b}

^a *Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

^b *Grupo de Dermatologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil*

^c *Departamento de Oncologia Médica, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mail: denisrmiyashiro@gmail.com (D. Miyashiro).

Recebido em 7 de junho de 2024; aceito em 11 de agosto de 2024



CARTAS - CASO CLÍNICO

Mpox em paciente com AIDS: manejo clínico com tecovirimat e correção cirúrgica das cicatrizes inestéticas ☆,☆☆



Prezado Editor,

Paciente do sexo masculino, de 33 anos, solteiro, natural e procedente de Manaus (AM), procurou atendimento por apresentar lesões ulceradas na face, tórax, membros superiores, região glútea e mucosa anorretal (figs. 1 e 2). Referia também, há mais de um mês, febre recorrente, dor anal e tratamento com vários medicamentos, tais como anti-inflamatórios, antibióticos tópicos e sistêmicos, sem resposta. Não apresentava sintomas neurológicos ou respiratórios. Negava comorbidades.

Foram solicitados exames laboratoriais, com os principais resultados: qPCR para Monkeypox - vírus detectável; anti-HIV - reagente; VDRL - 1:256; análise líquórica - sem achados sugestivos de neurosífilis; colonoscopia - proctite ulcerativa (fig. 1). O exame anatomopatológico de lesão de pele ulcerada evidenciou necrose epidérmica, balonização dos queratinócitos, corpúsculos de inclusão de Guarnieri e infiltrado inflamatório dérmico constituído por histiócitos, linfócitos, neutrófilos (fig. 3).

O tratamento inicial incluiu penicilina benzatina, dose única de 2,4 milhões UI, com posterior decréscimo adequado do VDRL; e antirretroviral (dolutegravir, lamivudina e tenofovir), além de medidas de suporte.

Face à piora das lesões cutâneas, dor anal e extensão do acometimento anorretal, o paciente foi internado em isolamento, submetido a colostomia, e sete dias após internação iniciou tratamento com tecovirimat, 600 mg 12/12 horas, por 14 dias.

Aproximadamente 20 dias após início do tecovirimat, associado a antibioticoterapia sistêmica para infecção

secundária, observou-se cicatrização das lesões cutâneas (fig. 2), sem eventos adversos.

A regressão das úlceras cutâneas evoluiu com cicatrizes hipertróficas, principalmente na glabella e região labiomentoniana. Nessa fase, indicou-se reparo cirúrgico, realizado 10 meses após alta hospitalar.

Procedeu-se, inicialmente, com exérese e correção da cicatriz labiomentoniana com retalho de avanço e confecção de triângulo de Burow (fig. 4). Posteriormente, corrigiu-se a cicatriz da glabella.

A Mpox é ocasionada pelo vírus Monkeypox - vírus DNA, de fita dupla, pertencente ao gênero *Orthopoxvirus*, família Poxviridae. Clinicamente, são observadas lesões vésico-pustulosas, úlcero-crostosas ou úlcero-vegetantes; febre, mialgia, cefaleia e linfadenomegalia podem estar presentes.¹⁻⁷

A doença é endêmica em países africanos há décadas, provocando surtos ocasionais restritos ao continente. Entretanto, em 2022, e mais recentemente em agosto de 2024, foram registrados surtos epidêmicos internacionais, com disseminação das cepas 2b e 1b respectivamente, tendo a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarado a doença como "emergência de saúde pública de importância internacional" em ambos os cenários. A cepa 1b, detectada na República Democrática do Congo, tem se mostrado mais virulenta e letal, com evolução particularmente grave em indivíduos imunocomprometidos, crianças e gestantes. Não há registros de circulação dessa cepa no Brasil até o momento. Desde 2022, foram notificados mais de 10 mil casos confirmados ou prováveis de Mpox no Brasil, incluindo 16 mortes em imunossuprimidos.^{3,8}

Antes dos surtos observados em 2022, admitia-se que a transmissão estivesse relacionada principalmente ao contato com lesões cutâneas e via respiratória. No entanto, a demonstração do vírus no sêmen e reto indicou transmissão sexual como fator de risco, principalmente entre homens que fazem sexo com homens (HSH); 91% dos pacientes com Mpox são do sexo masculino e mais de 50% são do grupo HSH. Mpox também constitui fator de risco para HIV - a coinfeção ocorre em mais de 40% dos casos.^{9,10}

O paciente do presente caso teve o diagnóstico de HIV+, com linfócitos T-CD4 de 44 células/mm³ e carga viral de 94 mil cópias/mL, à época do diagnóstico de Mpox. A história sexual revelou sexo anal desprotegido com outros homens.

Pacientes coinfectados com Mpox e HIV, principalmente com baixa contagem de TCD4+ (< 200 células/mm³), apresentam duração mais prolongada da doença. As lesões podem

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.001>

☆ Como citar este artigo: Nunes KKS, Rodrigues CAC, Cardoso BC, Magno ILS, Ferreira MGA, Talhari S. Mpox in a patient with AIDS: clinical management with tecovirimat and surgical correction of unaesthetic scars. *An Bras Dermatol.* 2025;100:594–7.

☆☆ Trabalho realizado na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, Manaus, AM, Brasil.

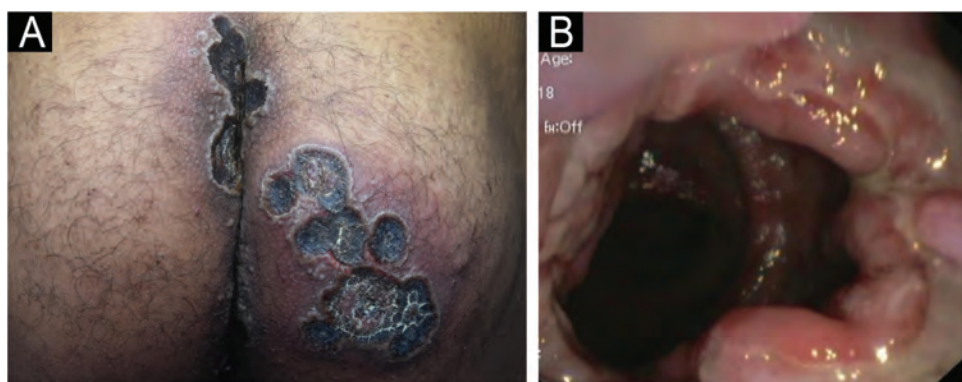


Figura 1 (A) Lesão ulcerada nas nádegas. (B) Imagem de colonoscopia: proctite ulcerativa.

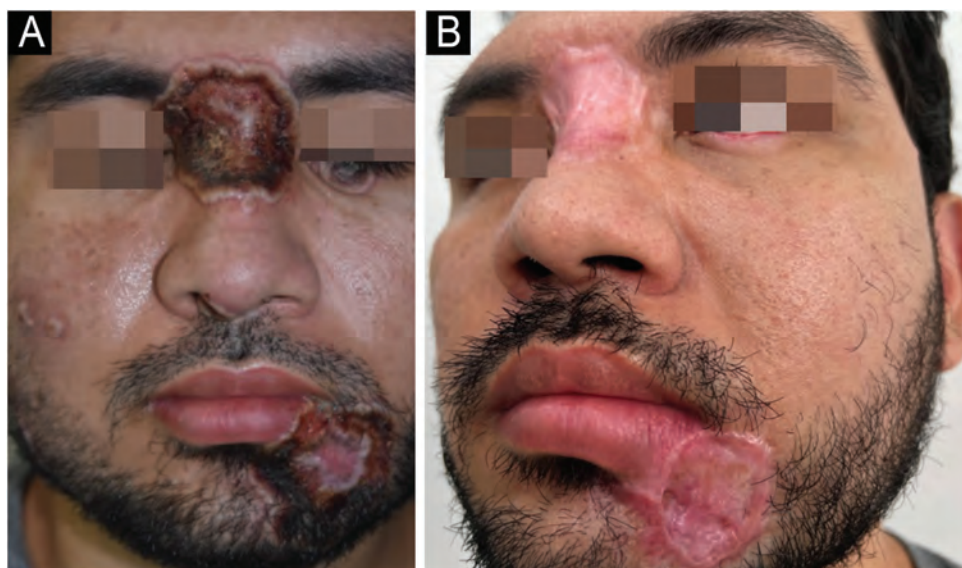


Figura 2 (A) Lesões vesico-pustulosas na região malar; úlcera na pálpebra inferior, glabella e região labiomentoniana. (B) Dois meses após tratamento.

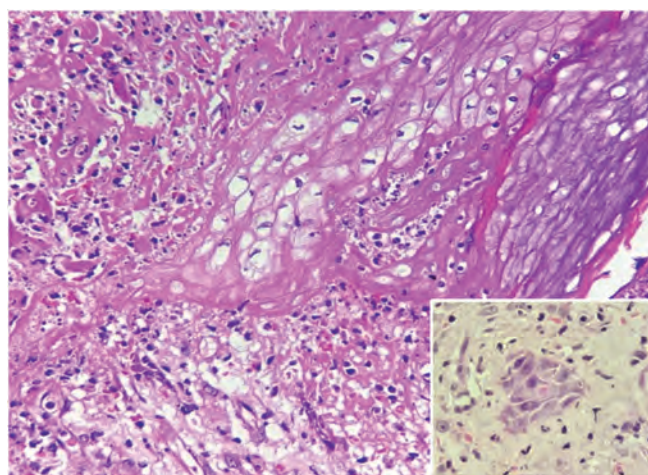


Figura 3 Exame histopatológico: balonização de queratinócitos (Hematoxilina & eosina, 400×). Inserção: corpúsculos de inclusão de Guarnieri.

ser maiores, com aspecto necrótico, como observado neste caso. Infecções bacterianas, sepse e óbito também podem ocorrer. Alguns autores consideram a Mpox infecção oportunista ou doença definidora de AIDS.¹⁰

O tratamento da Mpox consiste em cuidados gerais e medidas de suporte. Recentemente, em caráter emergencial, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) autorizou o emprego do tecovirimat, brincidofovir, cidofovir e trifluridina (solução oftálmica). No Brasil, em 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso compassivo do tecovirimat apenas em casos graves da doença, como no caso relatado. Esse medicamento inibe a proteína VP37, responsável pelo envelopamento de vírions, impedindo a replicação viral. É apresentado em cápsulas com 200mg, para administração oral, na dose de 600 mg, 12/12 horas, durante 14 dias, para adultos > 40 kg. Em adolescentes e crianças, com peso corporal mínimo de 13 kg, faz-se a dose diária de acordo com o peso. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, náuseas e sintomas gastrointestinais. Não há necessidade de ajuste de dose para



Figura 4 (A) Cicatriz em região labiomentoniana esquerda. (B) Pós-operatório imediato. (C) Pós-operatório tardio.

hepatopatas; não se recomenda o medicamento para nefropatas com *cleareance* de creatinina $< 30 \text{ mL/min}$.^{4,5}

A eficácia do tecovirimat contra Mpox foi estabelecida por meio de modelos animais e há dados limitados de segurança e farmacocinética em humanos. Nessas investigações baseadas em animais, o tecovirimat demonstrou capacidade de reduzir significativamente as taxas de mortalidade entre os animais expostos ao Mpox, alcançando taxas de sobrevivência não inferiores a 90%.⁵

A Mpox ocasiona importante morbimortalidade, principalmente relacionado às cicatrizes inestéticas. A exérese cirúrgica, associada ou não a tratamentos adjuvantes, constitui alternativa terapêutica eficiente, com baixo custo.^{6,10} No presente caso, fez-se a exérese das cicatrizes, com resultado satisfatório (fig. 4C).

O aumento de casos de Mpox gerou preocupação das autoridades sanitárias em todo o mundo. Manifestações cutâneas são evidentes, e o papel do dermatologista no diagnóstico precoce é essencial. Medidas de isolamento, controle dos contatos, notificação compulsória, esforços educacionais e de prevenção, juntamente com políticas de saúde pública, são fundamentais para diminuir o risco de disseminação do vírus.

A Mpox configura desafio global, com necessidade de maior conhecimento público da doença e mais estudos relacionados a tratamentos e vacinas específicas.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Kananda Kesye Sousa Nunes: Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito.

Carlos Alberto Chirano Rodrigues: Participação efetiva na orientação da pesquisa; Participação intelectual em conduta propedêutica e terapêutica do caso estudado; Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito.

Beatriz Costa Cardoso: Elaboração e redação do manuscrito; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito.

Iêda Lúcia Santos Magno: Elaboração e redação do manuscrito; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito.

Mathias Gama de Aguiar Ferreira: Elaboração e redação do manuscrito; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito.

Sinésio Talhari: Concepção e planejamento do estudo; Elaboração e redação do manuscrito; Participação efetiva na orientação da pesquisa; Participação intelectual em conduta propedêutica e terapêutica do caso estudado; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito; Aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Gandhi AP, Padhi BK, Sandeep M, Shamim MA, Suvvari TK, Sathapathy P, et al. Monkeypox patients living with HIV: a systematic review and meta-analysis of geographic and temporal variations. *Epidemiologia (Basel)*. 2023;4:352–69.
2. Carneiro FRO, Daxbacher ELR, DaCosta A, de Sá Gonçalves H, Ramos-E-Silva M, Penna GO. Monkeypox: what the dermatologist needs to know. *Skinmed*. 2024;22:18–27.
3. World Health Organization (WHO). Mpox global strategic preparedness and response plan. Geneva: WHO; 2024 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/mpox-global-strategic-preparedness-and-response-plan>
4. Halani S, Leong D, Wu PE. Tecovirimat for monkeypox. *CMAJ*. 2022;194:E1573.
5. DeLaurentis CE, Kiser J, Zucker J. New perspectives on antimicrobial agents: tecovirimat for treatment of human monkeypox virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66, e0122622.
6. Prasad S, Galvan Casas C, Strahan AG, Fuller LC, Peebles K, Carugno A, et al. A dermatologic assessment of 101 mpox (monkeypox) cases from 13 countries during the 2022 outbreak: skin lesion morphology, clinical course, and scarring. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:1066–73.
7. Pinto-Pulido EL, Fernández-Parrado M, Rodríguez-Cuadrado FJ. 2022 Mpox (monkeypox) outbreak: a concise review focused on new features of dermatological lesions. *An Bras Dermatol*. 2023;98:568–70.
8. Lopes PS, Haddad GR, Miot HA. Sexually-transmitted monkeypox: report of two cases. *An Bras Dermatol*. 2022;97:783–5.
9. Ortiz-Saavedra B, Montes-Madariaga ES, Cabanillas-Ramirez C, Alva N, Ricardo-Martínez A, León-Figueroa DA, et al. Epidemiologic situation of HIV and monkeypox coinfection: a systematic review. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:246.
10. Pinnetti C, Cimini E, Mazzotta V, Matusali G, Vergori A, Mondì A, et al. Mpox as AIDS-defining event with a severe and protracted course: clinical, immunological, and virological implications. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:e127–35.

Kananda Kesye Sousa Nunes *,
 Carlos Alberto Chirano Rodrigues ,
 Beatriz Costa Cardoso , Iêda Lúcia Santos Magno ,
 Mathias Gama de Aguiar Ferreira  e Sinésio Talhari 

*Departamento de Dermatologia, Fundação Hospitalar
 Alfredo da Matta, Manaus, AM, Brasil*

* Autor para correspondência.

E-mail: kananda kesye@hotmail.com (K.K.S. Nunes).

Recebido em 15 de setembro de 2024; aceito em 6 de novembro de 2024

CARTAS - CASO CLÍNICO

Comprometimento ungueal por doença relacionada à imunoglobulina-4 (IgG4) em pessoa vivendo com HIV☆☆☆



Prezado Editor,

A doença relacionada à imunoglobulina-4 (IgG4) é distúrbio imunomediado caracterizado pela presença de infiltrado linfoplasmocitário rico em plasmócitos tissulares IgG4 positivos e elevação sérica de IgG4. Essa condição causa inflamação com fibrose e apresenta-se com sintomas variados a depender do órgão acometido. Em geral, afeta pâncreas, glândulas

salivares, glândulas lacrimais, trato biliar e peritônio. O envolvimento cutâneo é raro e ocorre mais frequentemente na mandíbula, queixo e região cervical. Esta é a primeira descrição na literatura acometendo o aparato ungueal.¹

Paciente do sexo masculino, de 47 anos, vivendo com HIV, apresentando CD4 de 349 células e carga viral indetectável, queixava-se de alterações ungueais progressivas nos últimos dois meses, assintomáticas e sem melhora após automedicação com pomadas. Na história pregressa, havia tratamento para tuberculose pulmonar e onicomíose. Ao exame, notava-se tumefação na dobra ungueal proximal, ulceração do leito e completo desaparecimento da placa ungueal do quarto quírodáctilo de mão direita, além de onicodistrofia nas demais unhas (fig. 1). A onicoscopia da



Figura 1 Manifestação clínica da Doença relacionada à IgG4 na unha. (A) Comprometimento importante do aparato ungueal, com tumefação em dobra ungueal proximal, ulceração do leito e completo desaparecimento da placa ungueal. (B) Onicodistrofia nas demais placas ungueais.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.007>

☆ Como citar este artigo: Said VL, Reis MF, Silva TV, Figueiras VV, Gomes NM. Nail involvement due to immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease in a person living with HIV. An Bras Dermatol. 2025;100:598–601.

☆☆ Trabalho realizado na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil.

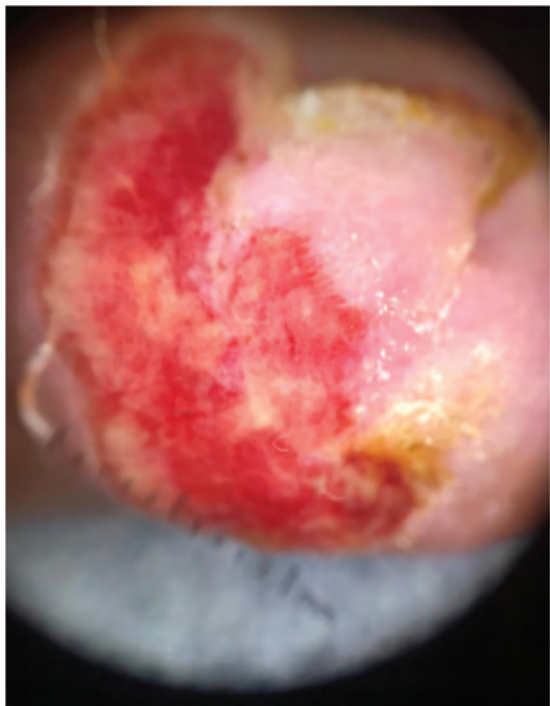


Figura 2 Onicoscopia da doença relacionada à IgG4 na unha: erosão e vascularização irregular do leito ungueal.

lesão demonstrou vascularização irregular do leito ungueal (fig. 2). Não havia outras lesões de pele ou alterações no sistema linfático, cardiovascular, respiratório ou do trato gastrointestinal.

A biópsia de pele foi realizada e enviada para microscopia tecidual, cultura e histopatologia. O exame microbiológico foi negativo para fungos e BAAR. O exame histopatológico evidenciou pele ulcerada com infiltrado dérmico linfoplasmocitário, de permeio a granulócitos, eosinófilos e extensas áreas de fibrose. A reação de imuno-histoquímica confirmou presença de plasmócitos IgG4+ > 200/campo de grande aumento (CGA), com razão de IgG4+/IgG > 40% (fig. 3). Histoquímica adicional não evidenciou organismos fúngicos ou bactérias. Além disso, a IgG4 sérica estava aumentada (434 mg/dL). Os exames laboratoriais, com exceção do VHS (10 mm), foram normais ou negativos: hemograma; bioquímica; VDRL; anti-LA; C-anca; P-anca; anti-DNA e PCR. Não havia comprometimento ósseo ao raio-X. Foram realizados exames de tomografia computadorizada do tórax, abdome e pelve, que detectaram distorção arquitetural em ápices pulmonares, em virtude de faixas de atelectasias e bronquiectasias de permeio, além de múltiplas linfonodomegalias retroperitoniais

calcificadas, sugerindo infecção granulomatosa prévia. O paciente foi submetido a duas sessões de infiltração intralesional com acetonido de triancinolona 2,5 mg/mL, apresentando melhora completa da lesão, sem perda da funcionalidade do membro (fig. 4), e segue em acompanhamento multidisciplinar.

O comprometimento cutâneo na doença relacionada à IgG4 refere-se a lesões tumorais em virtude de processo inflamatório local na pele. A prevalência de lesões cutâneas nessa condição varia entre 4,2% e 6,3% e são descritas mais comumente como pápulas, placas ou nódulos subcutâneos na região da cabeça e pescoço associados a doença sistêmica, em homens de meia idade.² Apresentação primária na pele, como neste caso descrito, é raríssimo.³ Recentemente, foi relatado um caso semelhante na literatura de paciente vivendo com HIV, com a forma cutânea da doença relacionada à IgG4, apresentando lesão única ulcerada na região inguinal, sem qualquer envolvimento de outros órgãos.⁴

Segundo o Consenso de 2020 de Revisão e Critérios Diagnósticos da Doença relacionada à IgG4, existem três domínios para estabelecer seu diagnóstico: 1) características clínicas e radiológicas: um ou mais órgãos demonstrando edema difuso ou localizado ou tumoração ou nódulo característico; 2) diagnóstico sorológico: níveis sorológicos de IgG4 > 135 mg/dL; e 3) diagnóstico patológico: positividade para dois dos seguintes três critérios: a) denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos com fibrose; b) razão de plasmócitos IgG4+/IgG > 40% e o número de células IgG4 > 10/CGA; c) presença de fibrose estoriforme ou flebite obliterativa.² O diagnóstico é definitivo quando contempla os três domínios; provável quando contempla apenas o critério clínico e patológico; e possível quando contempla o critério clínico e sorológico.⁵ O paciente do presente caso preencheu todos os critérios, enquadrando-se como diagnóstico definitivo de doença relacionada à IgG4.

Os esteroides sistêmicos são os agentes de primeira linha para a indução da remissão da doença, porém apresentam altas taxas de recidiva ao desmame. Outros tratamentos já descritos incluem excisão cirúrgica, corticosteroide tópico, azatioprina, rituximabe e metotrexato.⁶⁻⁸ Como o paciente relatado tinha apenas envolvimento do aparato ungueal, acredita-se que a terapia local foi suficiente, não sendo necessária a utilização de terapia sistêmica. O paciente segue em acompanhamento multidisciplinar.

Em síntese, por meio do caso atípico descrito, espera-se contribuir para o aumento da suspeição diagnóstica da doença relacionada à IgG4 quanto aos diagnósticos diferenciais das patologias ungueais. Adicionalmente, reforça-se a importância da correlação clínico-patológica acurada para diagnóstico preciso.

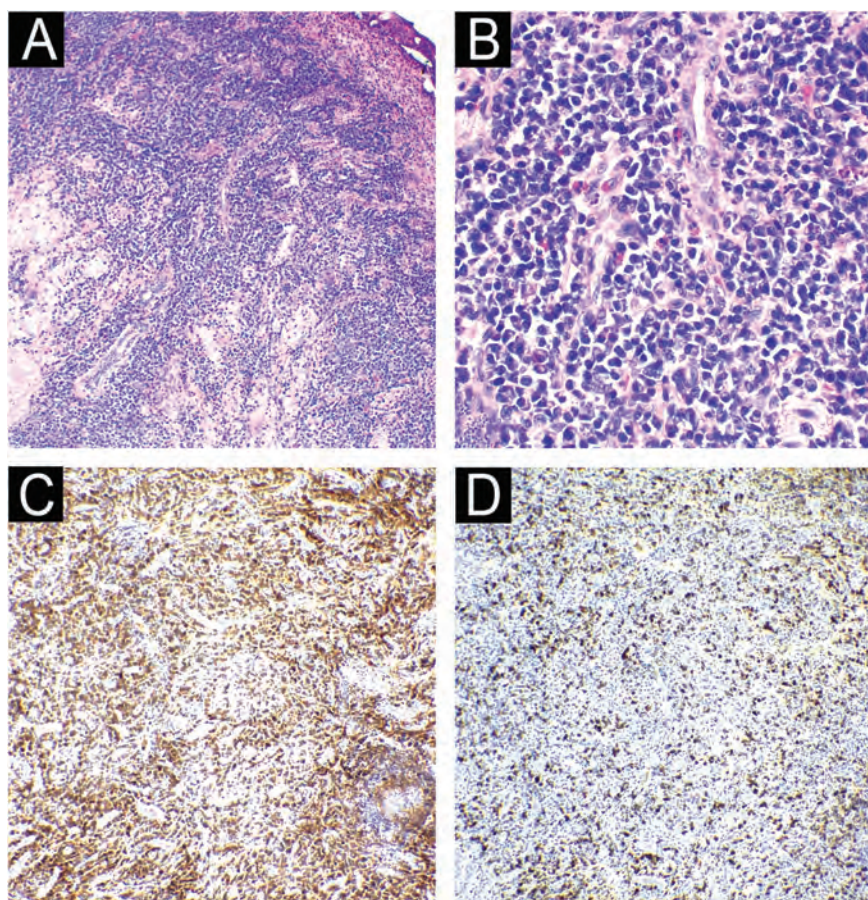


Figura 3 Exame histopatológico da lesão ungueal. (A) Epiderme ulcerada, com derme exibindo denso infiltrado inflamatório perivascular, perianexial e intersticial, superficial e profundo em meio a áreas de fibrose (Hematoxilina & eosina, 40×). B, Infiltrado inflamatório constituído predominantemente por plasmócitos, de permeio a linfócitos e eosinófilos (Hematoxilina & eosina, 100×). Exame imuno-histoquímico evidenciando aumento da relação IgG4/IgG > 200 plasmócitos IgG4 positivos por campo de grande aumento (em C, IgG; em D, IgG4).



Figura 4 Resultado do tratamento da doença relacionada à IgG4 na unha: melhora importante com manutenção funcional do dedo.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Valéria Lukenczuk Said: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; análise estatística; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura.

Monique Freire: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; aprovação da versão final do manuscrito.

Tiago Vencato da Silva: análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Virginia Vilasboas Figueiras: Revisão crítica da literatura; análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Nathalia Matos Gomes: Participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Katerji R, Smoller BR. Immunoglobulin-G4-related skin disease. *Clin Dermatol*. 2021;39:283–90.
2. Shenoy A, Mohandas N, Gottlieb A. Cutaneous and systemic IgG4-related disease: a review for dermatologists. *Dermatol Online J*. 2019;25, 13030/qt9w91m8dz.
3. Takayama R, Ueno T, Saeki H. Immunoglobulin G4-related disease and its skin manifestations. *J Dermatol*. 2017;44:288–96.
4. Butel-Simoes G, Woolley I, McMahon J, Yeo A. IgG4-related disease masquerading as a fungating groin lesion in a patient with HIV and incomplete immune reconstitution. *AIDS*. 2021;35:706–7.
5. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, et al. Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31:529–33.
6. Charrow A, Imadojemu S, Stephen S, Ogunleye T, Takeshita J, Lipoff JB. Cutaneous manifestations of IgG4-related disease (RD): a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:197–202.
7. Hoesly PM, Sluzevich JC. IgG4-related disease presenting with scarring alopecia of the scalp. *JAAD Case Rep*. 2018;4:555–7.
8. Karadeniz H, Vaglio A. IgG4-related disease: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020;50:1616–31.

Valéria Lukenczuk Said ^{a,*}, Monique Freire dos Reis ^b,
Tiago Vencato da Silva ^c,
Virgínia Vilasboas Figueiras ^a
e Nathália Matos Gomes ^a

^a Departamento de Dermatologia, Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brasil

^b Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

^c Laboratório de Patologia Bacchi Ltda., Botucatu, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: valeria_luk@hotmail.com (V.L. Said).

Recebido em 23 de julho de 2024; aceito em 9 de setembro de 2024



CARTAS - CASO CLÍNICO

Pioderma gangrenoso diagnosticado em paciente com neoplasia mielodisplásica de alto risco e trissomia 8: relato de caso raro^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Pioderma gangrenoso (PG) é dermatose autoinflamatória neutrofílica ligada a respostas imunes desreguladas em indivíduos geneticamente predispostos. O PG envolve citocinas elevadas como TNF- α e interleucinas (IL-1 α , IL-17, IL-23), levando a úlceras cutâneas,^{1,2} e é frequentemente associado a condições sistêmicas como artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e síndrome/neoplasia mielodisplásica (SMD), particularmente em casos com trissomia do cromossomo 8.³ Essa anormalidade genética pode aumentar as vias inflamatórias, contribuindo para a gravidade do PG.⁴ O PG frequentemente precede o início da SMD, sugerindo seu potencial como preditor de distúrbios hematológicos subjacentes, embora nenhum caso tenha sido encontrado ligando SMD de alto risco com trissomia 8 e PG.^{5,6}

Neste estudo, uma paciente de 69 anos foi admitida no pronto-socorro de um hospital terciário brasileiro com histórico de fadiga, dor nos membros inferiores, febre e pancitopenia com um mês de duração, apresentando nível de hemoglobina de 7,4 g/dL, contagem de leucócitos de 1.830 e contagem de plaquetas de 107.000 (tabela 1). Inicialmente, o exame de aspirado de medula óssea foi realizado para explorar a causa da pancitopenia. Os resultados revelaram contagem de blastos de 18% (tabela 1), indicando a possibilidade de SMD, especificamente classificada como subtipo anemia refratária com excesso de blastos-2 (AREB-2). Foi realizada análise de cariótipo, que mostrou 47,XX,+8[11]/46,XX[1] (fig. 1), classificando a paciente

como de risco muito alto segundo o *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSS-R).

A paciente apresentava placa cutânea na panturrilha esquerda que evoluiu para bolha hemorrágica, depois úlcera com bordas irregulares (fig. 2). Os tratamentos iniciais com piperacilina/tazobactam e vancomicina para suspeita de infecção não levaram à melhora da lesão. A histopatologia de biópsia de lesão da perna revelou infiltrado de neutrófilos maduros e ulceração epidérmica consistente com PG (fig. 3). A paciente recebeu prescrição de dapsona 100 mg/dia por 45 dias para tratar a lesão, com seguimento ambulatorial programado. Após a conclusão do tratamento, as lesões regrediram, como mostrado na figura 4, e a administração de dapsona foi descontinuada.

Entretanto, após duas semanas, a condição hematológica da paciente deteriorou, apresentando nível de hemoglobina de 7 g/dL, contagem de glóbulos brancos de 28.000 (incluindo 846 neutrófilos e 26.000 blastos) e contagem de plaquetas de 17.000 (tabela 1). Mielograma subsequente revelou porcentagem de blastos de 37% (tabela 1), levando ao diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) secundária (tabela 1). A paciente recebeu prescrição de venetoclax 100 mg e azacitidina 100 mg durante cinco dias, com intervalo de 21 dias entre as aplicações para o tratamento de LMA. Infelizmente, a paciente veio a óbito após dois meses de tratamento em virtude de acidente vascular encefálico hemorrágico, que foi atribuído à trombocitopenia grave. O estudo foi realizado de acordo com as diretrizes CARE.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a associação de PG com distúrbios hematológicos, particularmente SMD de alto risco e a presença de trissomia 8, sugere conexão genética e imunológica mais profunda que pode influenciar tanto a apresentação quanto os resultados do tratamento dos pacientes afetados. A terapia de primeira linha para PG é feita com glicocorticoides, tipicamente iniciados em altas doses (1–2 mg/kg) durante a fase aguda.⁷ Entretanto, esse protocolo não foi seguido em virtude da falta de seguimento ambulatorial viável. Outra opção terapêutica possível é a imunossupressão; entretanto, a neutropenia foi considerada contraindicação pelo alto risco de infecção, uma das principais causas de morte na LMA.⁸

A dapsona, além de seu uso para infecções bacterianas como inibidor da síntese bacteriana de ácido fólico, atua na citotoxicidade do peróxido de mieloperoxidase mediada por haleto - um componente da explosão respiratória de neutrófilos. Também inibe a síntese de lipídios quimiotáticos

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.11.003>

☆ Como citar este artigo: Martins RM, Ribeiro HL Jr, Mendonça NFAM, Távora FRF, Pinheiro RF. Pyoderma Gangrenosum diagnosed in a high-risk Myelodysplastic Neoplasm patient with trisomy 8: a rare case report. *An Bras Dermatol*. 2025;100:602–5.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

Tabela 1 Variáveis clínicas e laboratoriais antes e depois da progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) em paciente com síndrome/neoplasia mielodisplásica (SMD) e pioderma gangrenoso (PG)

Variáveis clínicas laboratoriais	Antes da progressão	Após a progressão	Variação usual ^a
Hemoglobina (g/dL)	7.4	7	8 a < 10
Contagem de leucócitos ($\times 10^9/L$)	1.830	28.000	4.000 – 11.000 cel./ μL
Neutrófilos ($\times 10^9/L$)	805	846	$\geq 800 \times 10^9/L$
Plaquetas (/mm ³)	107.000	17.000	≥ 100.000
Blastos (%)	18%	37%	0-30%

^a Com base no International Prognostic Scoring System (IPSS-R) revisado.

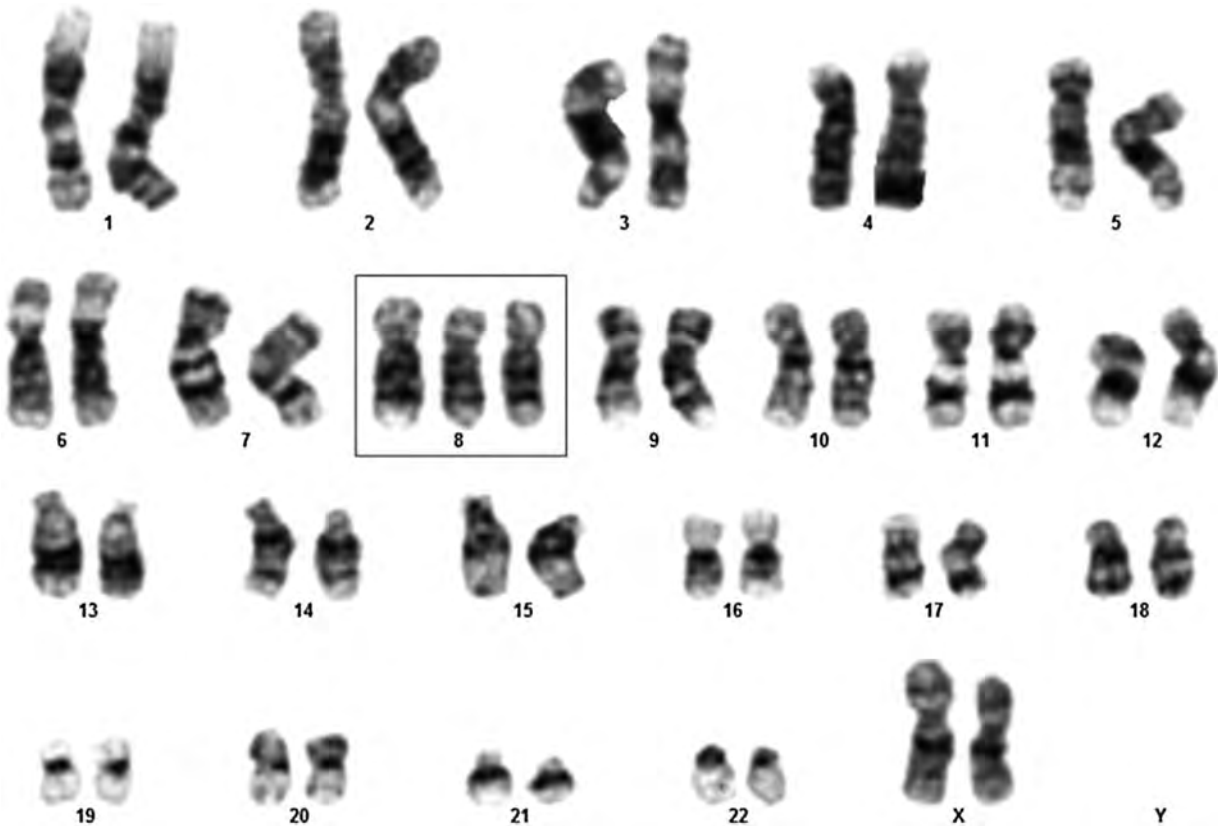


Figura 1 Análise do cariótipo de paciente idosa portadora de neoplasia mielodisplásica demonstrando 47,XX,+8[11]/46,XX [1].



Figura 2 Lesão ulcerativa com aspecto violáceo nas bordas, compatível com diagnóstico de pioderma gangrenoso.

e interfere na quimiotaxia, reduzindo a migração de neutrófilos para as lesões. Esse medicamento foi selecionado para tratamento por sua ampla disponibilidade e baixo custo se autoadquirido, e seus efeitos colaterais controláveis em baixas doses, como áreas de hiperpigmentação - o que é aceitável em comparação ao risco de osteoporose induzida por glicocorticoides ou ao alto risco de infecção com imunossupressores. Além disso, a paciente não tinha interações medicamentosas conhecidas, e o prescritor tinha experiência anterior com sucesso no uso de dapsona para PG, obtendo remissão da lesão. O médico prescritor deve adaptar as abordagens terapêuticas individualmente, considerando as necessidades de cada paciente, potencial de adesão, riscos e circunstâncias sociais para otimizar a recuperação.

Além disso, de modo semelhante ao presente caso, Haga et al.⁹ discutem PG mucocutâneo decorrente de infiltrados neutrofílicos com trissomia 8 em um paciente japonês,

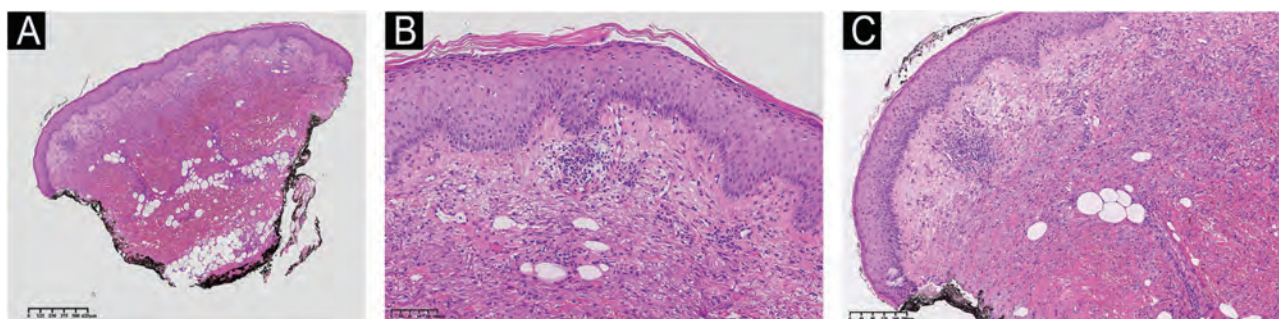


Figura 3 Histopatologia da pele mostrando hiperqueratose e acantose de pequeno grau. A derme mostra infiltrado inflamatório moderado de leucócitos linfoplasmocitários, e hemorragia tecidual extensa. Não há evidência de vasculite nem de edema na derme papilar. (A) Histopatologia da pele em pequeno aumento demonstrando hiperqueratose, inflamação de pequeno grau e hemorragia. (B) Hiperqueratose e acantose de pequeno grau. (C) Infiltrado inflamatório moderado com acentuação perivascular e hemorragia tecidual na derme profunda e hipoderme. Coloração de Hematoxilina & eosina.

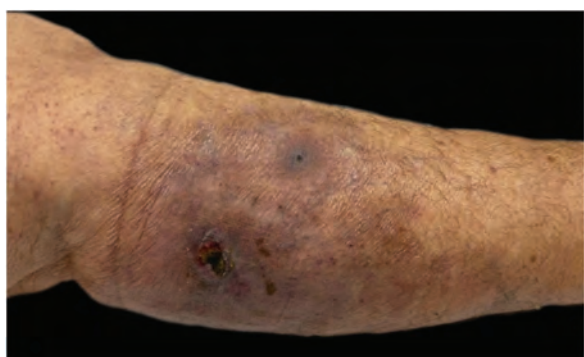


Figura 4 Regressão da lesão de pioderma gangrenoso após tratamento com dapsona.

masculino, de 87 anos com SMD, ilustrando a complexa fisiopatologia que fundamenta essa associação e potencialmente orientando decisões terapêuticas. O presente caso reforça a hipótese clínica de que PG pode ser considerado manifestação externa da complexidade e gravidade da doença hematológica subjacente. A natureza agressiva das lesões cutâneas no PG, caracterizada por seu rápido início e resistência aos tratamentos convencionais, pode ser paralela à progressão de neoplasias malignas hematológicas de um estado mais indolente para uma fase agressiva e aguda. Assim, o PG pode não apenas servir como marcador para a presença de uma doença hematológica subjacente, mas também pode indicar um ponto de virada na trajetória da doença em direção a um estado mais agressivo e menos responsivo.

Essa hipótese é apoiada pela noção de que tanto o PG quanto a progressão da SMD para LMA envolvem respostas imunológicas desreguladas e vias inflamatórias. As anormalidades genéticas associadas à SMD, como a trissomia 8, podem exacerbar ainda mais essa desregulação, levando à manifestação do PG como consequência direta da progressão da doença subjacente. Além disso, a evolução da SMD para LMA, marcada pelo aumento nas células blásticas e piora da citopenia, pode manifestar-se na pele pelo agravamento ou progressão descontrolada das lesões do PG.

Em resumo, relata-se pela primeira vez uma resposta rápida de regressão de lesão de PG em paciente brasileira

com SMD-AREB-2 com trissomia 8 tratada com dapsona. Até o momento, dados sobre pacientes com SMD de alto risco com trissomia 8 são raros em estudos de coorte e seguimento clínico. Este relato de caso destaca a associação do comprometimento imunológico da paciente com SMD, provavelmente causado pela presença de trissomia 8, que pode ter desencadeado PG como manifestação dermatológica. Por fim, essa associação ressalta a intrínca interação entre anormalidades genéticas e desregulação imunológica na patogênese de distúrbios hematológicos com manifestações cutâneas, indicando a necessidade de maior investigação e considerações adicionais nas estratégias de manejo clínico de pacientes com SMD.

Suporte financeiro

Esta pesquisa foi financiada pelo Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) intitulada: "UNIVERSAL CNPq/MCTI/FNDCT n° 18/2021 - Faixa B - Grupos Consolidados - #422726/2021-4 - Análise da via STING de pacientes com síndrome mielodisplásica primária e de modelos de lesão de fita dupla de DNA secundária a quimioterápicos em pacientes oncológicos e camundongos C57BL/6". Esta pesquisa foi financiada pelo Ministério da Ciência e Tecnologia do Brasil com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) intitulada: "CHAMADA CNPq/MCTI/CT-BIOTEC n° 30/2022 - Linha 2: Novas tecnologias em Biotecnologia - #440389/2022-4 - Desenvolvimento de linhagens geneticamente modificadas por crispr/cas9 com perda de função do gene TP53: induzindo o fenótipo de instabilidade genômica da neoplasia mielodisplásica (SMD)". Esta pesquisa foi financiada pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT do Sangue) / #405918/2022-4). Howard Lopes Ribeiro Junior é bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2 (Projeto: Chamada CNPq n° 09/2023 - Bolsas de Produtividade em Pesquisa - PQ #305659/2023-5). Esta pesquisa foi financiada pela Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) (UNI-0210-00007.01.00/23) intitulada: "Estabelecimento de um escore de risco poligênico (PRS) para a neoplasia mielodisplásica no idoso: uma coorte brasileira".

Contribuição dos autores

Renato Mendes Martins: Concepção e planejamento do estudo; obtenção ou processamento dos dados; análise ou interpretação dos dados; busca bibliográfica; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Howard Lopes Ribeiro Junior: Concepção e planejamento do estudo; análise ou interpretação dos dados; busca bibliográfica; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Natália Feitosa Arrais Minete Mendonça: Concepção e planejamento do estudo; obtenção ou processamento dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Fábio Rocha Fernandes Távora: Obtenção ou processamento dos dados; análise ou interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Ronald Feitosa Pinheiro: Concepção e planejamento do estudo; obtenção ou processamento dos dados; análise ou interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.






Agradecimentos

Este trabalho recebeu apoio da CAPES, CNPq e FUNCAP.

Referências

1. Barbe M, Batra A, Golding S, Hammond O, Higgins JC, O'Connor A, et al. Pyoderma gangrenosum: a literature review. *Clin Podiatr Med Surg*. 2021;38:577–88.
2. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:615–34.

3. Montagnon CM, Fracica EA, Patel AA, Camilleri MJ, Murad MH, Dingli D, et al. Pyoderma gangrenosum in hematologic malignancies: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1346–59.
4. Pinheiro RF, Metze K, Silva MR, Chauffaille Mde L. The ambiguous role of interferon regulatory factor-1 (IRF-1) immunorepression in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. 2009;33:1308–12.
5. Drevon L, Marceau A, Maarek O, Cuccuini W, Clappier E, Eclache V, et al. Myelodysplastic syndrome (MDS) with isolated trisomy 8: a type of MDS frequently associated with myeloproliferative features? A report by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. *Br J Haematol*. 2018;182:843–50.
6. Wesner N, Drevon L, Guedon A, Fraison JB, Trad S, Kahn JE, et al. Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study. *Eur J Haematol*. 2019;102:63–9.
7. Cozzani E, Gasparini G, Parodi A. Pyoderma gangrenosum: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149:587–600.
8. Ehrlich S, Spiekermann K, Grothe JH, Stemler J. [Infections in patients with acute myeloid leukemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2023;148:467–73.
9. Haga N, Iwata H, Yamaguchi Y, Shirato T, Nishimura K, Yamane N, et al. Mucocutaneous pyoderma gangrenosum due to trisomy 8 neutrophilic infiltrates in a patient with myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol*. 2016;174:239–41.

Renato Mendes Martins ^a,
Howard Lopes Ribeiro Junior ^{a,b,c},
Natália Feitosa Arrais Minete Mendonça ^d,
Fábio Rocha Fernandes Távora ^b
e Ronald Feitosa Pinheiro ^{a,b,d,*}

^a Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: pinheiorfeitosa@gmail.com (R.F. Pinheiro).

Recebido em 3 de outubro de 2024; aceito em 5 de novembro de 2024

CARTAS - CASO CLÍNICO

Tratamento da síndrome de Parry-Romberg com ácido hialurônico: percepções após 2,5 anos de tratamentos sucessivos^{☆,☆☆}

Prezado Editor,

Paciente de 18 anos, feminina, com diagnóstico prévio de síndrome de Parry-Romberg (SPR) desde a infância, foi encaminhada à clínica para correção de assimetria facial.



A paciente estava em uso de metotrexato 15mg/semana, sem evidência de progressão da doença nos últimos anos. Ela havia sido submetida a enxerto de gordura autóloga com resultados efêmeros e insatisfatórios.

Ao exame dermatológico, a paciente apresentava sinais de atrofia cutânea e muscular no lado direito da face, resultando em assimetria na altura das sobrancelhas, e atrofia nas regiões zigomática, subocular, mandibular e mentoniana direitas. Na região subocular direita, a atrofia cutânea se manifestou como hipopigmentação e exposição da rede vascular dérmica (fig. 1A).

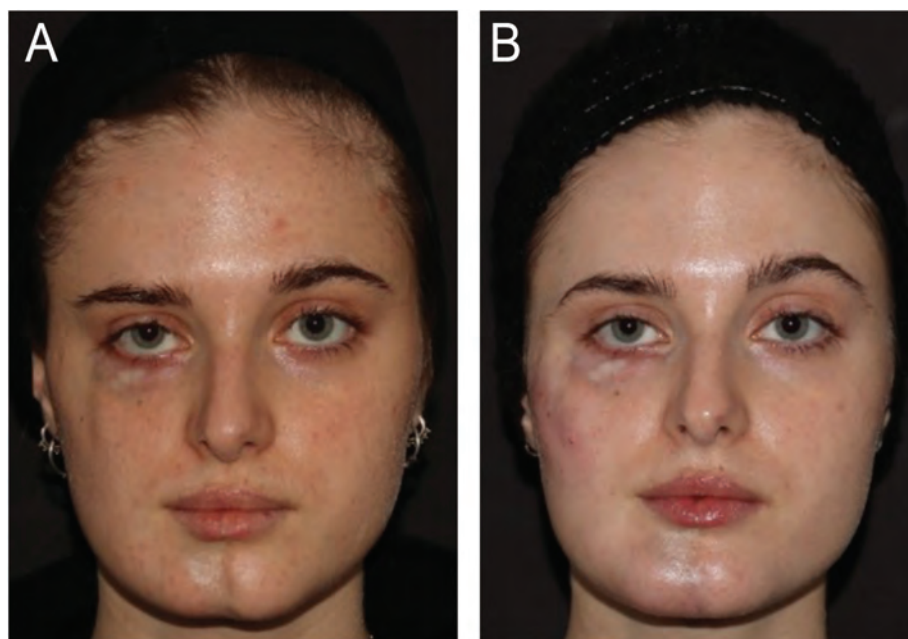


Figura 1 (A) Linha de base em abril de 2021 mostrando atrofia da pele e dos planos profundos da hemiface direita em paciente com síndrome de Parry-Romberg. (B) A paciente após o último tratamento de preenchimento em fevereiro de 2024, mostrando simetria facial melhorada, especialmente na região zigomática, sulco lacrimal e mento. Entre a primeira e a última foto, foram realizados 12 tratamentos com volume médio de 2 mL por sessão, a cada 60 dias. A região do sulco lacrimal foi tratada com cânula romba 25G usando Restylane Lidocaína profundamente; a região zigomática e o mento foram tratados tanto suprapariostealmente (com agulha 27G usando Restylane Lyft) quanto na região subcutânea profunda (com cânula romba 22G usando Restylane Defyne).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.007>

[☆] Como citar este artigo: Vasconcelos-Berg R, Varella Maire B, Navarini AA. Treating Parry-Romberg syndrome with hyaluronic acid: insights after 2.5 years of successive treatments. An Bras Dermatol. 2025;100:606–8.

^{☆☆} Trabalho realizado no Margarethenklinik, University Hospital of Basel, Basel, Suíça.



Figura 2 Branqueamento da região lateral direita do mento (área pontilhada) durante a injeção de ácido hialurônico, indicando provável isquemia na área.

Para simetrização facial, foi escolhido o preenchimento com ácido hialurônico (AH) – Restylane®, Galderma Laboratórios, Uppsala.

Desde o primeiro tratamento em abril de 2021, no qual 6,6 mL de AH foram injetados, até fevereiro de 2024, a paciente retornou para 12 sessões adicionais. O tempo entre os tratamentos variou de 46 a 153 dias (mediana de 60 dias), e o volume de AH por sessão variou entre 0,75 e 3 mL (mediana de 2 mL). Todos os tratamentos foram guiados por ultrassom.

As injeções de AH foram administradas apenas na hemiface afetada. As regiões tratadas incluíram as áreas zigomáticas lateral e medial, sulco lacrimal e mento. Os detalhes do tratamento são descritos na figura 1B.

Em duas sessões, foi necessário injetar hialuronidase na área do mento para corrigir irregularidades causadas pela migração do AH.

Durante o tratamento na área do mento, foram observados sinais de isquemia local (fig. 2). No entanto, a paciente relatou que essa mesma região exibia periódica e espontaneamente esses sinais antes mesmo da primeira injeção de AH. De fato, o ultrassom com Doppler realizado durante o procedimento não mostrou oclusão arterial. Os sintomas regrediram após algumas horas de tratamento, mesmo sem injeção de hialuronidase.

A SPR é doença neurocutânea adquirida rara, de etiopatogenia desconhecida, tipicamente caracterizada por atrofia hemifacial progressiva. É comumente caracterizada como distúrbio autoimune dentro do espectro de doenças associadas à escleroderma localizada *en coup de sabre*. Essa classificação é substantiada por evidências de reação inflamatória na histopatologia, presença de autoanticorpos séricos, coexistência de outras condições autoimunes e respostas positivas à imunossupressão. Manifestações extracutâneas da doença, incluindo alterações neurológicas, oculares e orais são comuns,¹ mas não foi o caso da paciente do presente caso.

O tratamento clássico de simetrização facial é o enxerto de gordura autóloga, que não era indicado no presente caso em virtude da insatisfação prévia da paciente. O preenchimento com AH foi relatado anteriormente na literatura em quatro casos de SPR.^{2–4} Em nenhum deles o tratamento foi guiado por ultrassom, e nenhum relatou estar em tratamento imunossupressor. Não houve relato de progressão da doença associada ao tratamento estético. Não foram observadas infecções, rejeições ou outras complicações relacionadas a esse tratamento.

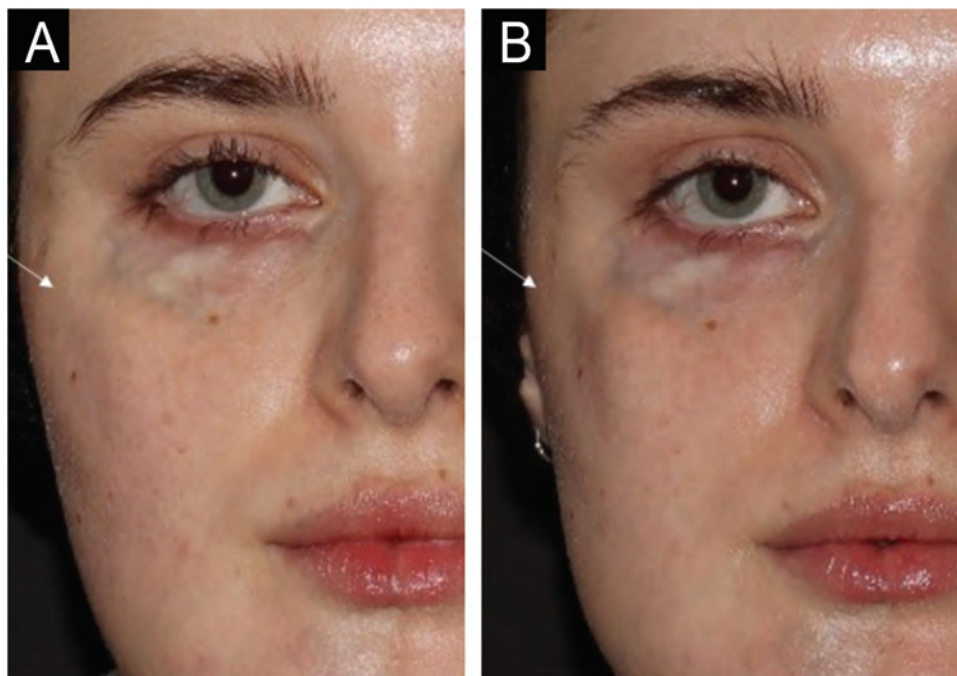


Figura 3 A mesma paciente com intervalo de 80 dias. No dia da primeira foto (A), 0,9 mL de Restylane Defyne foi injetado na região zigomática direita (resultado não mostrado). Apesar disso, 80 dias após a injeção, a região zigomática (seta branca) aparece visivelmente mais deprimida (B) do que na foto anterior. Esse padrão de absorção foi observado ao longo dos três anos de seguimento, o que pode representar absorção acelerada do ácido hialurônico.

O uso de AH em pacientes com doenças do espectro da morfea/esclerodermia foi revisado em 2020.⁵ A análise retrospectiva de 488 casos relatados, tratados com diferentes marcas e tipos de AH, não resultou em progressão da doença.

Algumas peculiaridades foram observadas no tratamento da paciente do presente caso: o tempo médio para absorção completa do AH após a injeção varia dependendo da composição molecular do AH,⁶ mas a repetição do tratamento deve ocorrer entre seis e 12 meses para indivíduos saudáveis. No presente caso, o tratamento foi repetido aproximadamente a cada dois meses. A figura 3 mostra a redução de volume na região zigomática direita apenas 80 dias após a injeção de AH. Isso leva ao questionamento se há maior rotatividade do AH injetado como parte da doença na SPR.

Além da dificuldade de movimentação da cânula durante o procedimento, a rigidez do tecido, associada a vasoespasmos periódicos, pode representar risco maior de compressão vascular pelo AH. Além disso, os vasoespasmos cutâneos espontâneos nesses pacientes podem ser fator de confusão com oclusão vascular verdadeira pelo AH durante o procedimento. A realização do procedimento guiado por ultrassom pode ajudar na diferenciação. A rigidez do tecido também pode explicar a migração frequente do AH, que, quando comprimido pelo movimento muscular contra tecidos adjacentes, pode herniar para áreas com menos resistência. Essa dificuldade pode ser ainda maior na região do mento, onde as fibras musculares e o tecido adiposo subcutâneo estão naturalmente entrelaçados, tornando o tecido mais compacto. Portanto, privilegiar produtos com maior integração tecidual pode ser uma boa estratégia de tratamento.

Considerando a importância da simetrização facial na qualidade de vida e dada a baixa incidência de efeitos adversos, o AH pode ser uma boa opção na SPR. Entretanto, em virtude da dificuldade técnica associada ao tratamento da SPR, recomenda-se que seja realizado por profissionais experientes, com amplo conhecimento anatômico e preparados para lidar com eventos adversos, vasculares e infecciosos.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Roberta Vasconcelos-Berg: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica

de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Barbara Varella Maire: Obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.




Alexander A. Navarini: Elaboração e redação do manuscrito e revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Roberta Vasconcelos-Berg é palestrante e consultora da Galderma Laboratoires. Barbara Varella Maire e Alexander A. Navarini declaram não haver conflito de interesses.

Referências

- Schultz KP, Dong E, Truong TA, Maricevich RS. Parry Romberg syndrome. *Clin Plast Surg*. 2019;46:231–7.
- Jo M, Ahn H, Ju H, Park E, Yoo J, Kim MS, et al. Parry-Romberg syndrome augmented by hyaluronic acid filler. *Ann Dermatol*. 2018;30:704–7.
- Chaima K, Madiha M, Hamida T. Idiopathic hemifacial atrophy successfully treated with hyaluronic acid filler: about two new cases. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22:1142–5.
- Ha DL, Oh CK, Kim MB. Parry-Romberg syndrome treated with injectable poly-L-lactic acid and hyaluronic acid filler: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e275–6.
- Creadore A, Watchmaker J, Maymone MBC, Pappas L, Vashi NA, Lam C. Cosmetic treatment in patients with autoimmune connective tissue diseases: Best practices for patients with lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:343–63.
- da Costa A, Biccigo DGZ, de Souza Weimann ET, Mercadante LM, Oliveira PRG, Prebianchi SB, et al. Durability of three different types of hyaluronic acid fillers in skin: are there differences among biphasic, monophasic monodensified, and monophasic polydensified products? *Aesthet Surg J*. 2017;37: 573–81.

Roberta Vasconcelos-Berg ^{a,*}, Barbara Varella Maire ^a e Alexander A. Navarini ^b

^a *Margarethenklinik, University Hospital of Basel, Basel, Suíça*

^b *Departamento de Dermatologia, University Hospital of Basel, Basel, Suíça*

* Autor para correspondência.

E-mail: roberta.vasconcelos-berg@usb.ch
(R. Vasconcelos-Berg).

Recebido em 30 de abril de 2024; aceito em 16 de agosto de 2024

CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

Caso de carcinoma basocelular de padrão labiríntico☆☆☆



Prezado Editor,

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo mais comum de tumor maligno de pele e apresenta vários subtipos histopatológicos. Um desses subtipos exibe complexo arranjo de células tumorais em forma de cordão, descrito como padrão labiríntico. Os relatos sobre CBC com padrão labiríntico são principalmente limitados a descrições em livros didáticos.¹ Aqui, é relatado um caso de coexistência de padrão labiríntico e padrão nodular em CBC.

Paciente feminina de 80 anos, foi encaminhada ao hospital para excisão de lesão cutânea no antebraço direito que havia aparecido cinco anos antes e aumentado gradualmente sem qualquer tratamento. O exame clínico revelou nódulo enegrecido endurecido, elástico e bem demarcado com algumas escamas, medindo 14 × 14,5 mm, com boa mobilidade sobre o tecido subjacente, no lado interno do antebraço direito (fig. 1). A dermatoscopia revelou grandes ninhos ovóides azul-acinzentados, múltiplos glóbulos azul-acinzentados e áreas brancas brilhantes. Sob anestesia local, o nódulo foi excisado e um enxerto de pele de espessura total foi realizado. Não houve recorrência no seguimento pós-operatório de quatro meses.

O exame histopatológico revelou lesão elevada e protuberante com ninhos tumorais bem definidos de tamanhos variados na derme, alguns dos quais eram contínuos com a epiderme. A deposição de grânulos de melanina era proeminente nos ninhos tumorais e no estroma (fig. 2A). Também foi identificado um CBC nodular. Não houve achados indicativos de diferenciação em sebócitos ou estruturas semelhantes a papilas foliculares (fig. 2B). Os ninhos tumorais exibiam arranjo complexo em cordões, conhecido como padrão labiríntico. Deposição de mucina foi observada entre os ninhos tumorais semelhantes a cordões, com presença mínima de vasos sanguíneos e fibroblastos. O padrão labiríntico



Figura 1 Características clínicas de nódulo enegrecido, endurecido, elástico, parcialmente queratinizado, bem delimitado, no antebraço.

foi observado em aproximadamente 70% das células tumorais (fig. 2C-D). Os achados imuno-histoquímicos mostraram expressão difusa de BerEP4 nas células tumorais (fig. 3) e expressão de S-100 em aproximadamente 5%. Adipofilina, GCDPF-15, CEA, EMA, vimentina, Melan A e CK20 não foram expressos nas células tumorais.

O presente caso requer vários diagnósticos diferenciais histopatológicos, incluindo adenoma sebáceo, carcinoma sebáceo, tricoblastoma e melanoma.² Adenomas sebáceos e carcinomas sebáceos são conhecidos por terem arranjos celulares característicos, como padrão ondulado, conforme mostrado na tabela 1;³ a distinção entre eles pode ser difícil. Neste caso, os resultados da imuno-histoquímica revelaram achados positivos para BerEP4, mas negativos para S100, adipofilina, GCDPF-15, CEA, EMA, vimentina e Melan A. Portanto, a investigação imuno-histoquímica facilitou o diagnóstico diferencial desses tumores. A ausência de diferenciação em sebócitos e de estruturas semelhantes a papilas foliculares, bem como a expressão difusa de BerEP4, levaram ao diagnóstico de CBC de padrão labiríntico coexistindo com CBC nodular. O tricoblastoma foi excluído porque células germinativas foliculares estavam ausentes.

Embora os relatos sobre o padrão labiríntico no CBC sejam escassos, houve 18 casos relatados exibindo padrões semelhantes a carcinoide e padrões ondulados, todos coexistindo com CBC nodular, e em 15 dos 18 casos as lesões ocorreram predominantemente na face.^{2,4-7} Além disso, adenomas sebáceos e tricoblastomas com padrões seme-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.09.009>

☆ Como citar este artigo: Nakamura T, Yamamoto T. A case of labyrinthine pattern basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2025;100:609–11.

☆☆ Trabalho realizado na Fukushima Medical University, Fukushima, Japão.

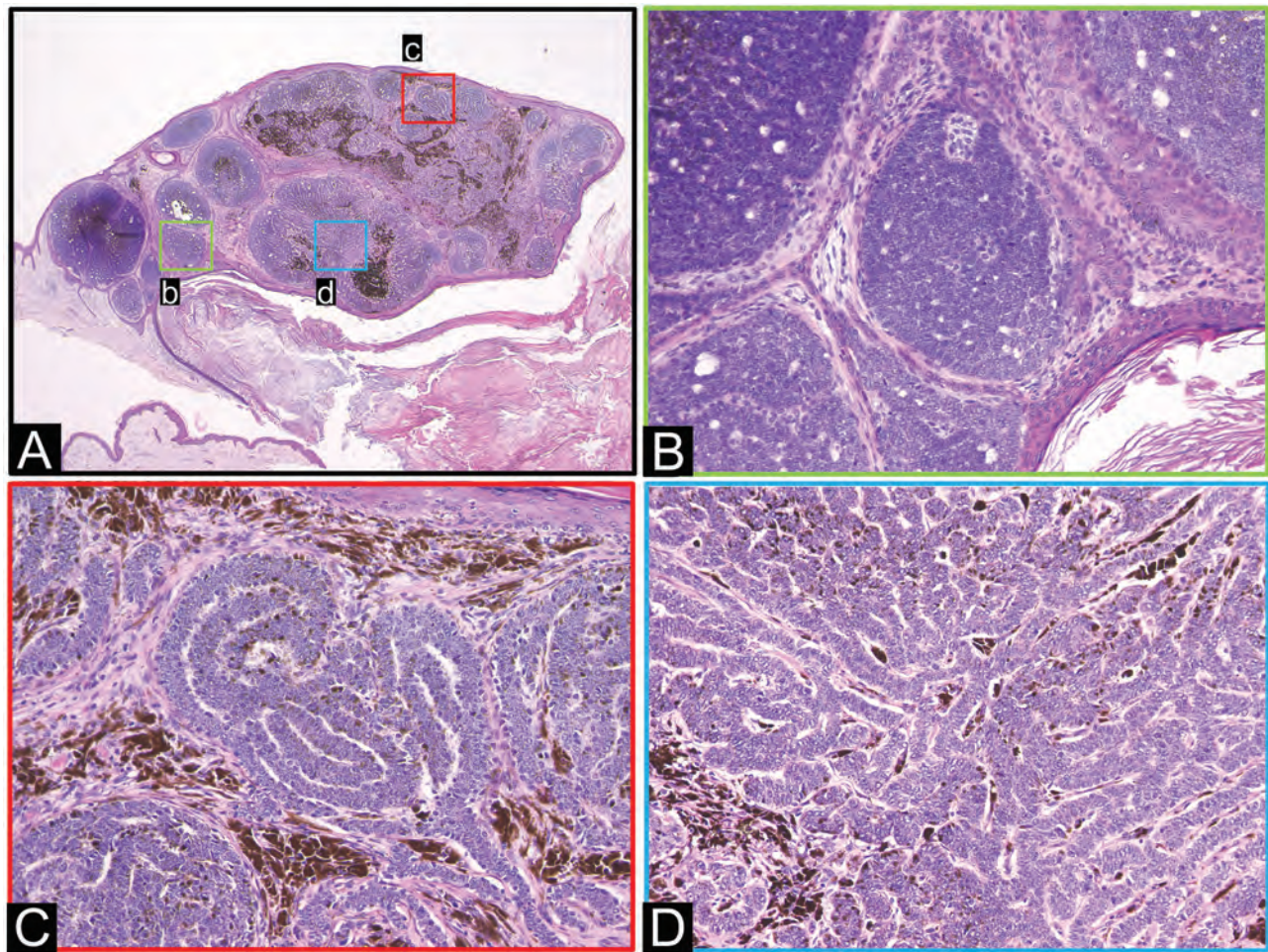


Figura 2 Características histopatológicas. (A) Lesão protuberante com ninhos tumorais grandes e pequenos, bem definidos na derme. (B) Região de carcinoma basocelular nodular. (C-D) As células tumorais exibem arranjo complexo em cordões formando o padrão descrito como labiríntico. (Hematoxilina & eosina; A: 20 ×, B-D: 200 ×).

Tabela 1 Diferenças no arranjo celular

Padrão labiríntico	As células tumorais exibem arranjo complexo em cordões, formando o padrão descrito como labiríntico. Alterações edematosas são observadas entre os ninhos tumorais, mas componentes mesenquimais, como vasos sanguíneos e fibroblastos, são raramente vistos
Padrão semelhante a carcinoide	As células tumorais são organizadas em cordões, fitas, rosetas e redes, assemelhando histologicamente tumores carcinoide. Componentes mesenquimais, como vasos sanguíneos e fibroblastos, são intercalados entre os ninhos tumorais
Padrão ondulado	As regiões onde os núcleos estão dispostos em paliçada alternam-se com regiões anucleares em uma direção, criando um padrão ondulado. Estroma sem vasos sanguíneos é observado entre os ninhos tumorais

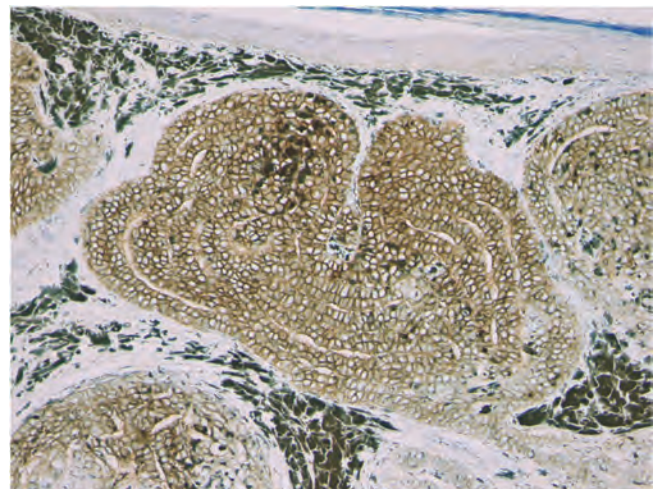


Figura 3 Exame imuno-histoquímico mostrando imunoexpressão difusa de BerEP4 (200 ×).

lhantes a carcinoide e padrões ondulados foram relatados mostrando diferenciação apócrina,^{8,9} mas estruturas tubulares no CBC com padrões ondulados não foram descritas exibindo diferenciação apócrina.⁷ Isso sugere que tumores

que exibem os mesmos padrões podem perder seu potencial de diferenciação em CBC, em contraste com lesões benignas como adenomas sebáceos e tricoblastomas.⁷ A coexistência de CBC nodular também foi observada no presente caso, mas não houve achados indicando diferenciação apócrina.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Takehiro Nakamura: Concepção e planejamento do estudo; obtenção de dados, ou análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; aprovação da versão final do manuscrito.

Toshiyuki Yamamoto: Concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Kazakov DV. Cutaneous adnexal tumors. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Goto K, Oishi T, Yoshikawa S. Carcinoid-like cell arrangements in basal cell carcinoma: a study of 11 cases. *Int J Surg Pathol.* 2023;31:1466–72.
3. Goto K, Anan T, Fukumoto T, Kimura T, Misago N. Carcinoid-like/labyrinthine pattern in sebaceous neoplasms represents a sebaceous mantle phenotype: immunohistochemical analysis of aberrant vimentin expression and cytokeratin 20-positive merkel cell distribution. *Am J Dermatopathol.* 2017;39:803–10.
4. Kadono T, Okada H, Okuno T, Ohara K. Basal cell carcinoma with neuroid type nuclear palisading: a report of three cases. *Br J Dermatol.* 1998;138:1064–6.
5. San Juan J, Monteagudo C, Navarro P, Terrádez JJ. Basal cell carcinoma with prominent central palisading of epithelial cells mimicking schwannoma. *J Cutan Pathol.* 1999;26:528–32.
6. Moneghini L, Falleni M, Romagnoli S, Bombonato C, Gualandri L. Central nuclear palisading in nodular basal cell carcinoma: morphological and immunohisto-chemical concerns. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:76–7.
7. Misago N, Tsuruta N, Narisawa Y. Rippled-pattern basal cell carcinoma. *J Dermatol.* 2012;39:632–5.
8. Misago N, Narisawa Y. Ripple/carcinoid pattern sebaceoma with apocrine differentiation. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:94–7.
9. Swick BL, Baum CL, Walling HW. Rippled-pattern trichoblastoma with apocrine differentiation arising in a nevus sebaceus: report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2009;36:1200–5.

Takehiro Nakamura * e Toshiyuki Yamamoto 

Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Fukushima Medical University, Fukushima, Japão

* Autor para correspondência.

E-mail: t_nakamu@fmu.ac.jp (T. Nakamura).

Recebido em 25 de julho de 2024; aceito em 24 de setembro de 2024



CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

Carcinoma de células de Merkel coexistindo com carcinoma espinocelular ☆,☆☆



Prezado Editor,

O carcinoma de células de Merkel (CCM) é carcinoma neuroendócrino raro, de origem ainda discutida.¹ É neoplasia altamente agressiva, com predileção por áreas fotoexpostas, principalmente cabeça e pescoço, afetando mais comumente pacientes idosos e sem predileção por sexo.²

Dentro de sua raridade, a associação com outras neoplasias de pele é possível; a mais comumente descrita é a associação com o carcinoma espinocelular (CEC).^{3,4}

Paciente do sexo feminino, de 78 anos, referiu surgimento de lesão no membro superior direito há cerca de quatro meses, com crescimento progressivo. Negou outras lesões neoplásicas prévias.

Ao exame físico, a lesão apresentava base eritematosa, discretamente infiltrativa, com crosta hemática e superfície ceratósica, além de vasos atípicos à dermatoscopia.

Foi feita biópsia excisional da lesão, com as seguintes hipóteses diagnósticas: carcinoma basocelular, melanoma amelanótico ou CCM. O resultado do anatomopatológico e da imuno-histoquímica foi de CCM associado a CEC moderadamente diferenciado e invasivo, com margens cirúrgicas livres de acometimento (figs. 1 e 2). O estudo imuno-histoquímico mostrou, no CCM, positividade para marcadores neuroendócrinos como sinaptofisina (MRQ-40) e cromogranina (LK2H10), citoqueratina 20 (clone SP33) positivo padrão “dot” - esses marcadores foram negativos no CEC, TTF1 (clone 8G7G3/1) negativo e citoqueratina 5/6 (D5/16B4) e p63 (clone 4A4) positivos no CEC (fig. 3). Ao exame físico, a paciente não apresentava sinais de linfonodomegalias; foi encaminhada para a oncologia para estadiamento clínico e tratamento. O status do tumor em relação ao poliomavírus não foi testado ou relatado.

O CCM, ou carcinoma neuroendócrino primário da pele, é neoplasia maligna rara e agressiva. Foi relatado pela primeira vez por Toker em 1972 como “carcinoma trabecular”.⁵ Em 2008, foi descoberto o poliomavírus associado ao CCM, denominado poliomavírus de células de Merkel (MCPyV).⁶ Clinicamente, sua apresentação costuma ser de placa ou nódulo assintomático, de coloração rósea ou vermelho-azulada, por vezes ulcerada, e de rápido crescimento. Histopatologicamente, apresenta-se como nódulo dérmico, mal definido, que pode infiltrar tecido gorduroso, fáscia e músculo. É caracterizado por proliferação monótona de células pequenas, redondas a ovais e com núcleos basofílicos, e cromatina nuclear dispersa.^{1,3,7} No estudo imuno-histoquímico, expressa marcadores neuroendócrinos, incluindo cromogranina, sinaptofisina, enolase específica de neurônios e CD56.^{8,9} Outro marcador expresso - e o mais específico, com sua marcação em “dot” - é o CK20.¹ A coloração para TTF1 costuma ser negativa.⁴

O CCM, ocasionalmente, pode estar associado a outras neoplasias de pele. A associação mais comum, apesar de rara, é entre o CCM e o carcinoma de células escamosas, *in situ* ou invasivo. A raridade da lesão tem impedido sua correta quantificação - a maior parte dos dados publicados é proveniente de relatos de casos.³ Estudo recente envolvendo diversas instituições analisou 136 CCM e encontrou frequência de 10% de associação de CCM com CEC *in situ* ou invasivo, comparando com outras duas séries da literatura: uma em que essa porcentagem foi de 10,34% e a outra de 6,25%. Esses estudos descrevem todas as associações entre o CCM e o CEC, que incluem: 1) CCM intraepidérmico dentro de um CEC *in situ*; 2) CCM com CEC *in situ*; e 3) CCM associado a CEC *in situ* e invasivo. Além disso, outros estudos relatam “tumores mistos” e diferenciações divergentes no CCM - presença de diferenciação escamosa.¹

A presença do poliomavírus tem sido amplamente estudada em CCM. Um estudo publicado em 2009, que estudou a presença do poliomavírus no CCM por diversas técnicas, evidenciou que a pesquisa por estudo imuno-histoquímico por meio do anticorpo monoclonal CM2B4 tem se mostrado válida, uma vez que todos os tumores imunorreativos para CM2B4 se mostraram positivos no estudo por reação em cadeia da polimerase (PCR). Ainda nesse estudo, foram avaliados sete CCM associados ao CEC e todos foram positivos para CK20, porém negativos para CM2B4 (tanto no componente neuroendócrino quanto no escamoso).¹⁰ Associado ao fato de ambas as neoplasias compartilharem fatores de risco em comum, como a exposição solar, fototipo baixo e idade

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.006>

☆ Como citar este artigo: Almeida MA, Valente NYS, Barata MCC, Curcelli EM, Scabello BNA. Merkel cell carcinoma coexisting with squamous cell carcinoma. An Bras Dermatol. 2025;100:612–4.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

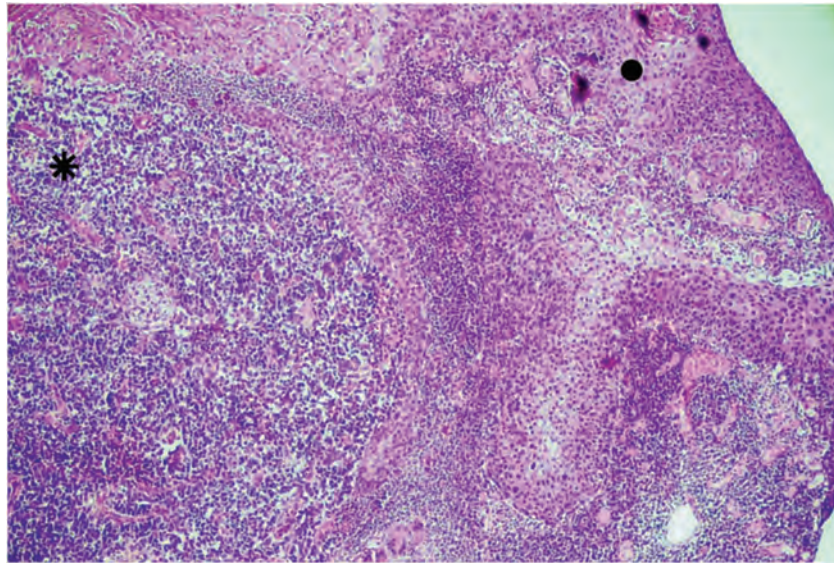


Figura 1 Carcinoma espinocelular (●) coexistindo com carcinoma de células de Merkel (*). Hematoxilina & eosina, 40×.

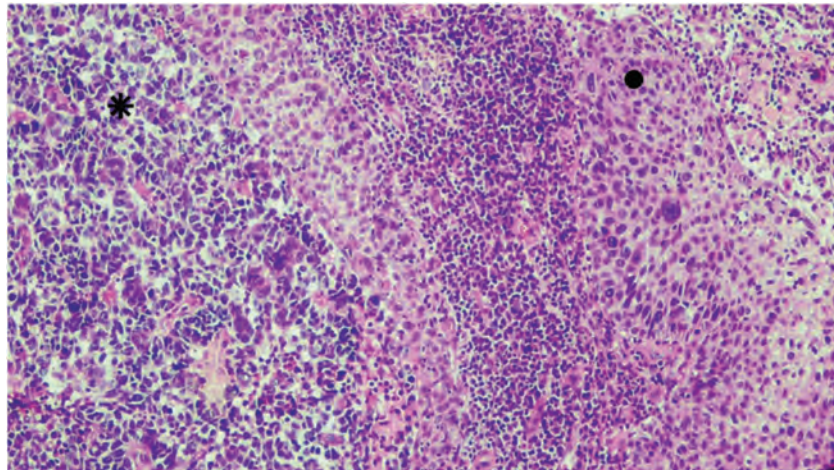


Figura 2 Carcinoma espinocelular (●) coexistindo com carcinoma de células de Merkel (*). Hematoxilina & eosina, 100×.

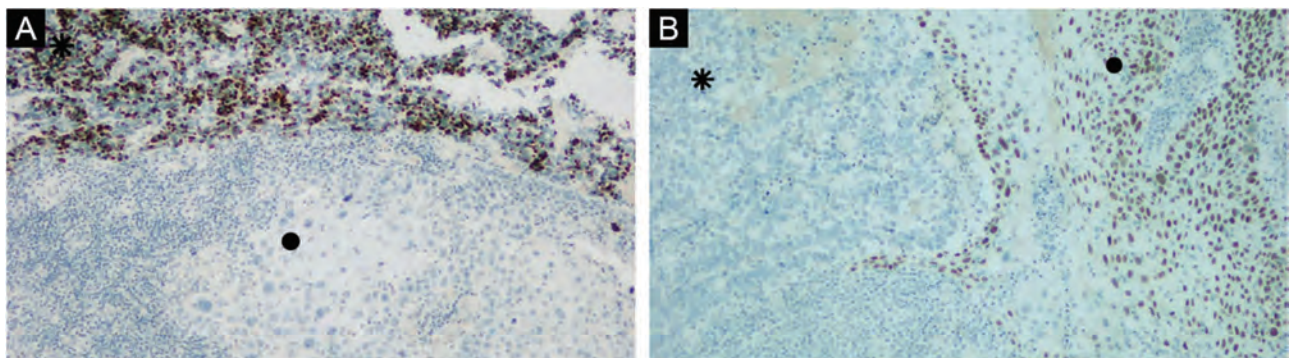


Figura 3 (A) CK20 positivo padrão “dot” no carcinoma de células de Merkel (*) e negativo no carcinoma espinocelular (●). CK20 (SP33), 100×. (B) P63 negativo no carcinoma de células de Merkel (*) e positivo no carcinoma espinocelular (●). P63 (4A4), 100×.

avançada, pode-se sugerir que os CCM associados ao CEC possam se desenvolver por via independente do poliomavírus.

Relata-se um caso de CCM associado a CEC invasivo. Apesar de sua raridade, tal associação, já relatada em literatura, levanta aspectos acerca de sua histogênese, ainda alvo de estudos e discussões.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Mariana Abdo de Almeida: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Neusa Yuriko Sakai Valente: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Mariangela Cristina Crispino Barata: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Emílio Martins Curcelli: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Bruna Nascimento Arruda Scabello: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Ogawa T, Donizy P, Wu CL, Cornejo KM, Rys J, Hoang MP. Morphologic diversity of merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2020;42:629–40.
2. Siqueira SOM, Campos-do-Carmo G, Dos Santos ALS, Martins C, de Melo AC. Merkel cell carcinoma: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of a rare disease. *An Bras Dermatol*. 2023;98:277–86.
3. Walsh NM. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol*. 2001;32:680–9.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Skin tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Disponível em: <<https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>>.
5. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105:107–10.
6. Bellott TR, Luz FB, Silva AKFD, Varella RB, Rochael MC, Panteleão L. Merkel cell polyomavirus and its etiological relationship with skin tumors. *An Bras Dermatol*. 2023;98:737–49.
7. Vieites B, Suárez-Peñaranda JM, Delgado V, Vázquez-Veiga H, Varela J, Forteza J. Merkel cell carcinoma associated with in situ and invasive squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:184–6.
8. Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, Allan AE, Bhawan J. Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:882–7.
9. DeCoste RC, Carter MD, Ly TY, Gruchy JR, Nicoleta AP, Pasternak S. Merkel cell carcinoma: an update. *Hum Pathol*. 2023;140:39–52.
10. Busam KJ, Jungbluth AA, Reckthman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J, et al. Merkel cell polyomavirus expression in merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1378–85.

Mariana Abdo de Almeida ^{a,*},
Neusa Yuriko Sakai Valente ^{a,b},
Mariangela Cristina Crispino Barata ^a,
Emílio Martins Curcelli ^a e
Bruna Nascimento Arruda Scabello ^b

^a Departamento de Anatomia Patológica, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: abdomariana13@gmail.com (M.A. Almeida).

Recebido em 16 de agosto de 2024; aceito em 4 de outubro de 2024

3º IMUNO&DERMA

DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

IMUNOBIOLOGICOS • PSORÍASE • DOENÇAS IMUNOMEDIADAS

17 E 18 DE OUTUBRO DE 2025

WTC EVENTS CENTER - SP

SAVE THE DATE!



INSCREVA-SE AQUI!

REALIZAÇÃO:





CARTAS - TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

Hanseníase dimorfo-virchowiana com infiltração linfonodal: a Dermatologia ajuda a definir diagnósticos desafiadores^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Eliminar a hanseníase (MH) é meta global da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para isso, o combate à doença no Brasil é de vital importância, visto que o país detém 13% do número absoluto de casos novos da doença no mundo.¹

Identificar precocemente possíveis casos de MH na comunidade, seja por médicos generalistas, de diferentes especialidades ou dermatologistas, é essencial para reduzir a propagação da moléstia e combater sequelas relacionadas ao diagnóstico tardio. Logo, é imprescindível investir no treinamento diagnóstico da comunidade médica, enfermeiros e agentes comunitários de saúde.²

É necessário, no entanto, que se tenha em mente que muitos casos não seguem a apresentação clássica da doença, dificultando seu diagnóstico, o que torna também necessário o conhecimento de formas cujas manifestações extrapolem o acometimento dos sítios cutâneo e neurológico.

Apresentamos um paciente do sexo masculino, de 48 anos, com dor testicular com irradiação para a região inguinal, calafrios, insônia, sudorese noturna e perda ponderal espontânea de 9 kg em dois meses. Ao exame físico, apresentava linfonodomegalia inguinal bilateral, com linfonodos móveis, de aspecto parenquimatoso, de 3 cm de diâmetro, sem acometimento de outras cadeias linfonodais. No exame ultrassonográfico da região inguinal, foram vistos linfonodos aumentados, com arquiteturas habituais de aspecto reacional, bem como esplenomegalia na ultrassonografia do abdome. O hemograma evidenciou linfopenia.

Fez-se a hipótese pela clínica médica de linfoma não Hodgkin; foi realizada biópsia de um dos linfonodos, cujo exame anatomopatológico evidenciou desorganização do estroma linfonodal com acentuado número de histiócitos. Na coloração por Fite-Faraco, foram observados inúmeros bacilos álcool-ácido resistentes organizados em globias, firmando-se o diagnóstico de envolvimento ganglionar por MH (fig. 1).

Quando da interconsulta à Dermatologia, ao exame físico observou-se mancha hipocrômica infraescapular esquerda, anestésica ao exame estesiométrico (figs. 2 e 3). Além disso, toda a área perilesional apresentava aparente infiltração cutânea difusa. Havia também espessamento indolor dos nervos ulnares, bilateralmente, e discreta infiltração dos lóbulos da orelha.

Realizou-se biópsia da lesão hipocrômica infraescapular, considerada lesão suspeita ao exame físico, e da região perilesional com discreta infiltração. O exame histológico da área hipocrômica evidenciou infiltrado inflamatório perivascular discreto, negativo para bacilos na coloração de Fite-Faraco. Os achados histológicos da região perilesional infiltrada, no entanto, mostraram presença de retificação epidérmica (faixa de Unna), associada à presença de granulomas malformados perineurais na derme, ricos em histiócitos xantomatosos com inúmeros bacilos, confirmando o acometimento por *Mycobacterium leprae* (fig. 4), de modo que a mancha hipocrômica evidenciada e suspeita para hanseníase era, na realidade, área de pele com menor comprometimento pelo bacilo quando comparada à área mais gravemente acometida no exame histopatológico.

Investigou-se a baciloscopia dos pontos-índice, cujo índice bacilos cópico detectado foi 4,4. Firmado o diagnóstico de MH dimorfo-virchowiana, iniciou-se tratamento com poliquimioterapia multibacilar (PQT-MB).

A MH é doença considerada “grande imitadora”, com ampla variedade de manifestações clínicas, podendo representar desafio diagnóstico em determinadas situações.³ Há relatos de MH mimetizando doenças como sarcoidose, linfomas cutâneos, infiltrado linfocítico de Jessner e doenças do tecido conjuntivo.⁴ A grande variabilidade da apresentação clínica reflete o espectro imunológico do hospedeiro em relação à infecção por *M. leprae*, podendo apresentar resposta imune de padrão Th1 e Th2 em formas clínicas polares ou ambos os padrões em formas interpolares.⁵

O envolvimento linfonodal em pacientes hansenícos pode ocorrer como parte do envolvimento visceral em pacientes multibacilares. Histologicamente, o sistema

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.004>

☆ Como citar este artigo: Reis VHM, Miola AC, Ferreira CAZ, Milagres SP, Lastória JC, Schmitt JV. Borderline lepromatous leprosy with lymph node infiltration: Dermatology helps helping to clarify challenging diagnoses. An Bras Dermatol. 2025;100:615–8.

☆☆ Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

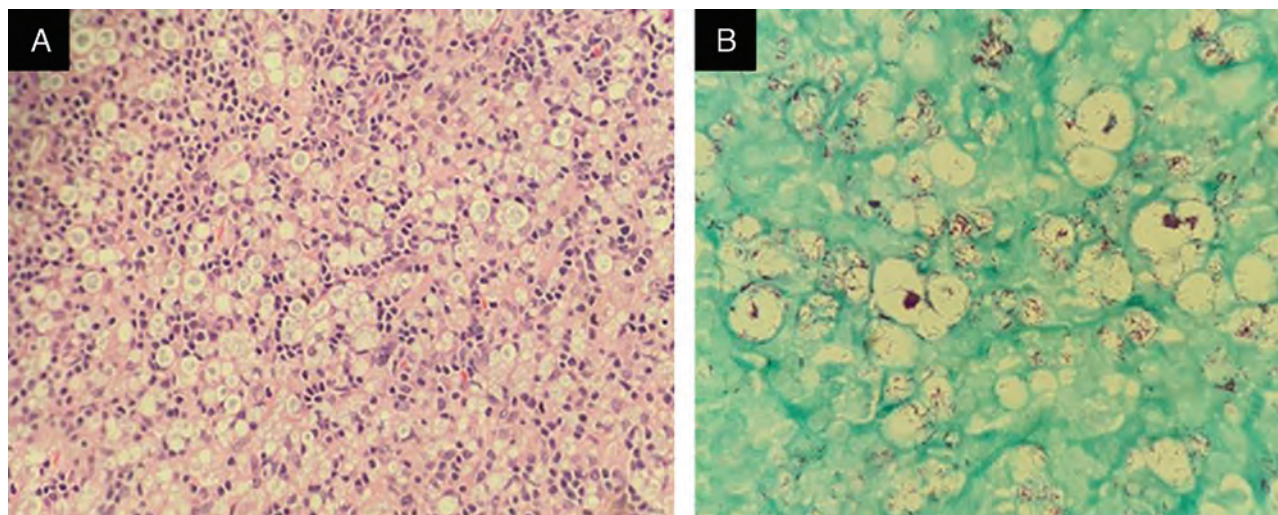


Figura 1 Biopsia de linfonodo inguinal. (A) Presença de infiltrado histiocítico difuso, com desorganização do estroma linfonodal e presença de linfócitos típicos (Hematoxilina & eosina, 40 ×). (B) Presença de inúmeros bacilos álcool-ácido resistentes, organizados em globias dentro de histiócitos xantomatosos (Fite-Faraco, 100 ×).



Figura 2 Mancha hipocrômica acometendo a região escapular e infraescapular, estendendo-se até a região costal esquerda, anestésica ao exame estesiométrico. Na periferia da lesão, observa-se, de maneira discreta, área eritemato-acastanhada mal delimitada.

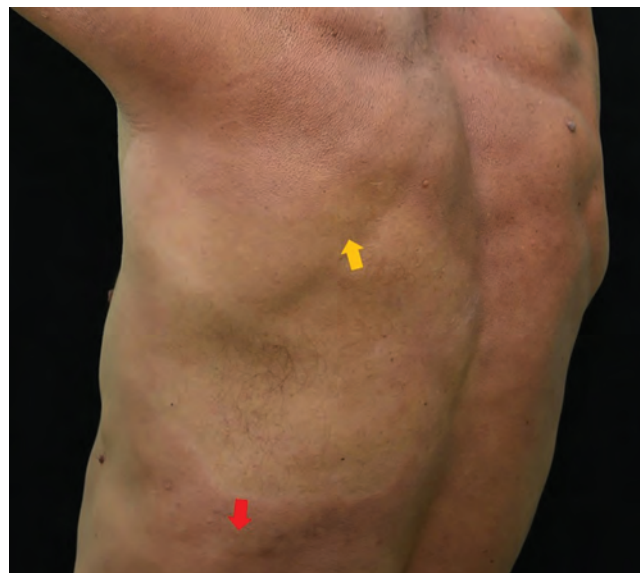


Figura 3 Mancha hipocrômica acometendo a região escapular e infraescapular, estendendo-se até a região costal esquerda, anestésica. Na seta amarela é possível visualizar a área biopsiada com suspeita de hanseníase. Na seta vermelha é possível ver discreta infiltração periférica, que também foi biopsiada.

retículo-endotelial apresenta envolvimento e infiltração por *M. leprae* em padrão espectral, semelhante ao que ocorre nas lesões da pele. Na MH virchowiana, há envolvimento hepático em 85% dos casos e esplênico em cerca de 41%, semelhante ao que ocorre no caso em questão.⁶

Há relatos de casos nos quais linfomas simulam MH virchowiana, ou até mesmo há a coexistência de ambas as doenças.^{4,7,8} Contudo, no caso descrito, a hipótese de linfoma não Hodgkin foi descartada pela ausência de linfocitose atípica no hemograma, bem como no exame histopatológico dos linfonodos acometidos.

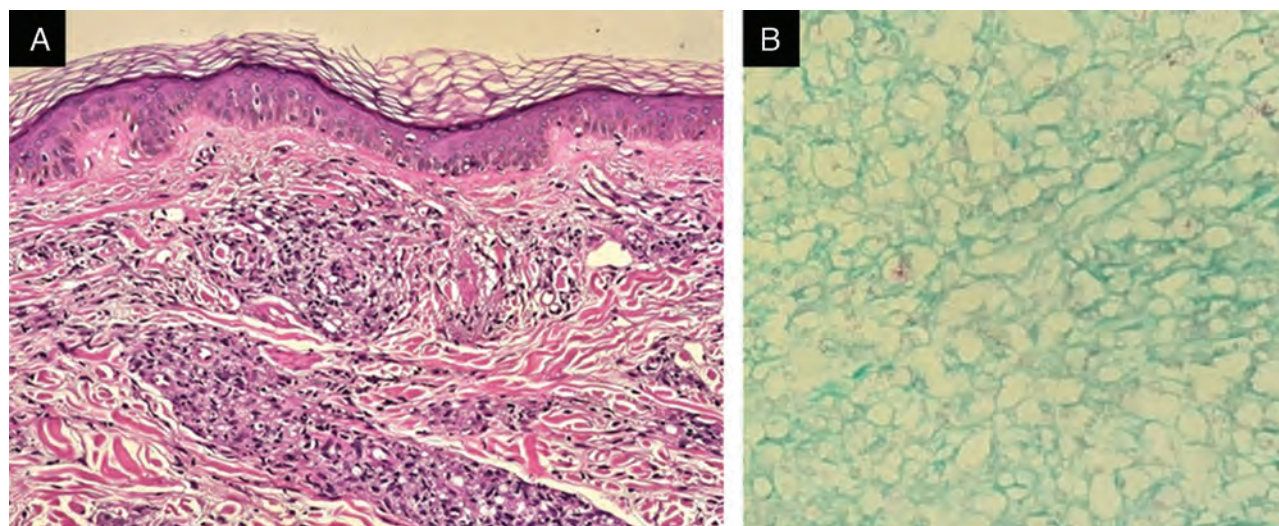


Figura 4 Biopsia de pele da região adjacente à mancha hipocrômica visualizada nas figuras 2 e 3: à esquerda, presença de faixa de Unna e infiltrado granulomatoso mal delimitado, rico em histiócitos xantomatosos (Hematoxilina & eosina, 100 ×); à direita, presença de bacilos íntegros e organizados em globias (Fite-Faraco, 40 ×).

Convém lembrar que aproximadamente 1/3 dos pacientes diagnosticados com MH multibacilar pode apresentar reação hansênica tipo II (RR2) no momento do diagnóstico, o que torna necessário excluir a possibilidade de RR2 com infiltração linfonodal nos casos com linfonodomegalia.⁹ No caso descrito, a ausência de dor, febre, sintomas neurológicos ou lesões típicas de eritema nodoso hansênico levaram à sugestão de provável envolvimento linfonodal em paciente com MH dimorfo-virchowiana. Ademais, o comprometimento linfonodal na histopatologia não evidencia áreas necróticas ou infiltrado com linfócitos polimorfonucleares, como se costuma observar em pacientes com reação hansênica linfonodal.¹⁰ De fato, quatro meses após o início do tratamento, o paciente apresentou o surgimento de nódulos eritematosos difusamente pelo tegumento e sintomas neurológicos (dor importante à palpação dos nervos ulnares bilateralmente e piora do exame estesiométrico palmoplantar), firmando-se o diagnóstico de RR2.

Em conclusão, é imprescindível o olhar atento do médico para a possibilidade de acometimento pelo bacilo de Hansen em órgãos além da pele e do sistema nervoso periférico. Ressalte-se, portanto, importância da quebra da cadeia de transmissão, especialmente no diagnóstico de pacientes multibacilares, como o do caso descrito que, após a definição diagnóstica, foi tratado com PQT-MB.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Victor Henrique Murback dos Reis: Concepção e desenho do estudo; coleta de dados, ou análise e interpretação de dados; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação final da versão final do manuscrito.

Anna Carolina Miola: Concepção e desenho do estudo; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Cesar Augusto Zago Ferreira: Concepção e desenho do estudo; coleta de dados, ou análise e interpretação de dados; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; aprovação final da versão final do manuscrito.

Simone de Pádua Milagres: Concepção e desenho do estudo; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Joel Carlos Lastória: Concepção e desenho do estudo; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.







Juliano Vilaverde Schmitt: Concepção e desenho do estudo; redação do manuscrito ou revisão crítica de conteúdo intelectual importante; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: Hanseníase;. 2023 [acesso em 28 mar. 2024]. Disponível em: <<https://www.gov.br>>

- br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim_hanseniose-2023_internet_completo.pdf/view>.
2. Rajkumar E, Julious S, Salome A, Jennifer G, John AS, Kannan L, Richard J. Effects of environment and education on knowledge and attitude of nursing students towards leprosy. *Indian J Lepr.* 2011;83:37–43.
 3. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: a great imitator. *Clin Dermatol.* 2019;37:200–12.
 4. Mahajan R, Dogra S, Kaur I, Yadav S, Saikia UN, Budania A. Type II reaction without erythema nodosum leprosum masquerading as lymphoma. *Lepr Rev.* 2012;83:378–83.
 5. Froes Junior LAR, Sotto MN, Trindade MAB. Leprosy: clinical and immunopathological characteristics. *An Bras Dermatol.* 2022;97:338–47.
 6. Liu TC, Qiu JS. Pathological findings on peripheral nerves, lymph nodes, and visceral organs of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1984;52:377–83.
 7. Antunes E, Araújo IM, Cubal F, Sousa JL, Martins S, Guimarães F, et al. Leprosy in a patient with lymphoma: a challenge in the twenty-first century. *Cureus.* 2023;15:e50007.
 8. Sethuraman G, Serisha, Srinivas CR, Byravarathinam S, Raman ML, Smiles L, et al. Leprosy with peripheral T cell lymphoma: a rare association. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2001;69:119–22.
 9. Bagla N, Patel MM, Patel RD, Jarag M. Lepromatous lymphadenitis masquerading as lymphoma. *Lepr Rev.* 2005;76:87–90.
 10. Rodríguez G. Generalized adenopathy as a manifestation of type 2 reactional leprosy. *Biomedica.* 2003;23:373–87.
- Victor Henrique Murback dos Reis ,
 Anna Carolina Miola *, Cesar Augusto Zago Ferreira ,
 Simone de Pádua Milagres , Joel Carlos Lastória 
 e Juliano Vilaverde Schmitt 
- Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil*
- * Autor para correspondência.
 E-mail: anna.c.miola@unesp.br (A.C. Miola).
- Recebido em 2 de julho de 2024; aceito em 7 de outubro de 2024

CARTAS - TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

Esporotricose pioderma gangrenoso-símile: relato de três casos e revisão da literatura ☆☆☆



Prezado Editor,

A esporotricose é micose subcutânea subaguda ou crônica, causada por fungos termodimórficos do gênero *Sporothrix*.¹ Embora o diagnóstico da forma clássica seja relativamente fácil, outras variantes representam desafio diagnóstico. Morfológicamente, pode simular ceratoacantoma, erisipela, sarcoidose e pioderma gangrenoso (PG). O termo esporotricose pioderma gangrenoso-símile (EPGS) é utilizado para descrever formas ulcerativas extensas.^{2–11} São relatados três casos novos e faz-se a revisão dos já publicados.

Paciente do sexo feminino, de 48 anos, com úlcera dolorosa na coxa direita havia três meses, com aumento progressivo e lesões satélites (fig. 1). A paciente era portadora de hepatite autoimune, em tratamento com prednisona 1 mg/kg/dia e azatioprina 3 mg/kg/dia havia cinco anos. As culturas teciduais foram negativas e o exame anatomopatológico demonstrou paniculite granulomatosa, supurativa e agressão vascular. Diante da hipótese de PG, a paciente recebeu pulsoterapia intravenosa com metilprednisolona, 1 g/dia por três dias, sem melhora. Como não houve resposta, nova biopsia foi realizada na borda da mesma lesão, uma semana após a pulsoterapia. Estruturas leveduriformes coradas por PAS (*Periodic Acid Schiff*) foram encontradas no tecido subcutâneo (fig. 2A). Simultaneamente, o gato de estimação foi diagnosticado com esporotricose por cultura de secreção (fig. 2B). Como a paciente apresentava síndrome hepatorenal, mesmo sendo imunossuprimida, optou-se pelo tratamento com iodeto de potássio (2 g/dia). A paciente evoluiu com cicatrização quase completa em três meses de tratamento (fig. 1), quando apresentou



Figura 1 Esporotricose pioderma gangrenoso-símile. (A) Úlcera na região medial da coxa direita com lesões satélites em trajeto linfático. (B) Melhora clínica importante da lesão após três meses de tratamento com iodeto de potássio.

descompensação do quadro hepático e óbito. Embora a hepatotoxicidade associada ao iodeto de potássio seja rara, ela pode ocorrer em pacientes com hepatopatias prévias. Entretanto, a equipe de Gastroenterologia relacionou o desfecho à piora da doença de base.

O segundo paciente, sexo masculino, 49 anos, apresentava úlcera dolorosa na fossa antecubital direita com lesões satélites e linfonodomegalia perilesional de um mês de evolução (fig. 3A). O paciente era portador de artrite psoriásica e diabetes *mellitus*. Estava em tratamento com infliximabe 3 mg/kg havia quatro anos, sulfassalazina 2 g/dia havia três anos, prednisona 20 mg/dia havia seis meses. Diante da suspeita inicial de ectima gangrenoso, iniciou-se clindamicina e ciprofloxacino por um mês, sem melhora. Posteriormente, *Sporothrix* sp. foi isolado no fragmento da úlcera enviado para cultura. No exame anatomopatológico, verificou-se granulomas abscedidos, com pesquisa de fungos negativa. Itraconazol foi iniciado, porém o paciente evoluiu com síndrome hepatorenal, o que levou à suspensão do medicamento. Em substituição, iodeto de potássio (3 g/dia)

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.005>

☆ Como citar este artigo: Garcia LC, Soares MSN, Resende GG, Pereira LB. Pioderma gangrenosum-like sporotrichosis: case series of three patients and literature review. *An Bras Dermatol*. 2025;100:619–23.

☆☆ Trabalho realizado na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

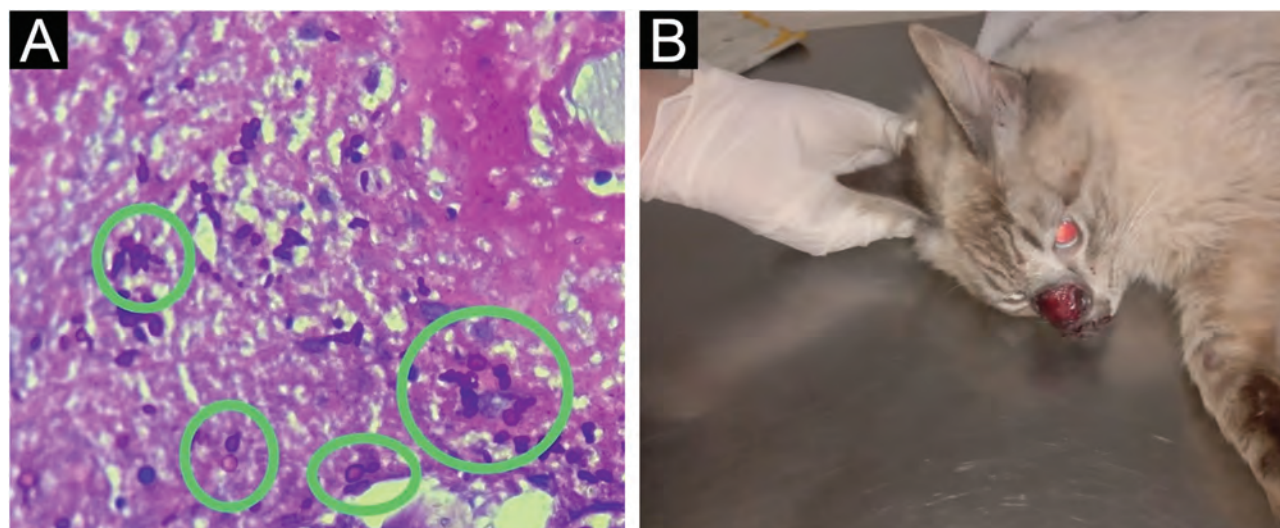


Figura 2 (A) Estruturas leveduriformes ovais e alongadas na derme profunda. (PAS, 400 ×). (B) Felino da paciente com ulceração nasal diagnosticada como esporotricose.

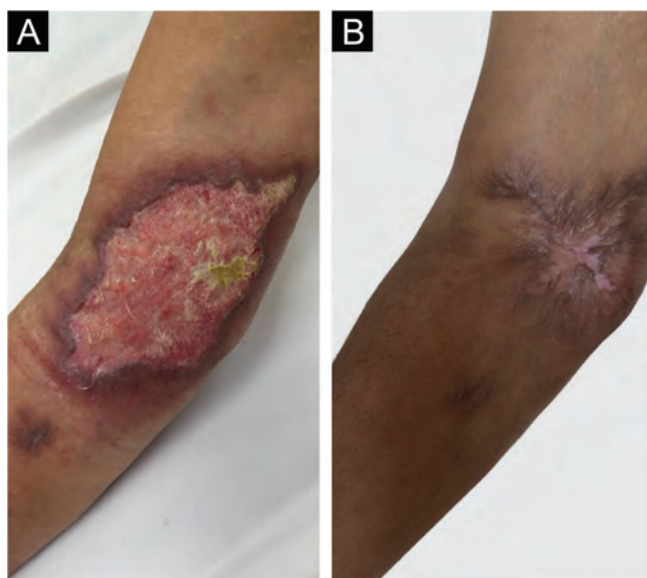


Figura 3 Esporotricose pioderma gangrenoso-símile. (A) Úlcera na fossa antecubital direita com lesão satélite. (B) Cicatrização da lesão após dois meses de tratamento com iodeto de potássio.

foi administrado por dois meses, com cicatrização da úlcera (fig. 3B).

O terceiro paciente, sexo masculino, 39 anos, apresentava lesão dolorosa, ulcerada, de aspecto cribriforme, e pápulas e nódulos abscedidos satélites na perna esquerda, de três semanas de evolução (fig. 4A). Inicialmente, foi realizado tratamento com amoxicilina associado ao clavulanato, clindamicina, vancomicina e cefepima, sem melhora. Portador de doença de Crohn, o paciente fazia uso de metotrexato 20 mg/semana havia quatro anos e infliximabe 5 mg/kg havia dois anos. Diante da hipótese inicial de PG, associou-se dapsona 100 mg/dia por 30 dias. O exame histopatológico demonstrou infiltrado inflamatório neutrofílico

com leucocitoclasia, granulomas abscedidos e raras estruturas leveduriformes em naveta e houve crescimento de *Sporothrix* sp. na cultura, confirmando o diagnóstico. Itraconazol (200 mg/dia) e iodeto de potássio (2 g/dia) foram iniciados concomitantemente, com cicatrização após quatro meses (fig. 4B).

Formas ulcerativas extensas de esporotricose são raramente descritas e ocorrem especialmente em pacientes com imunossupressão. O termo EPGS tem sido adotado em virtude das semelhanças clínicas e histopatológicas com o PG: úlceras fagedênicas com bordas eritematosas, superfície cribriforme e com infiltrado neutrofílico.³ A abordagem inicial de PG requer a exclusão de diferenciais por histopatologia e cultura. No entanto, a pesquisa de patógenos nem sempre resulta positiva no primeiro momento. A ausência de resposta aos imunossupressores deve motivar revisão diagnóstica do caso. Além disso, as estruturas fúngicas dificilmente são visualizadas, tornando o diagnóstico de esporotricose ainda mais difícil.³ Nesse contexto, a cultura do fragmento ou da secreção é extremamente importante,¹¹ assim como a anamnese detalhada, especialmente quanto à presença de felinos e atividades de risco, como jardinagem.

Apenas 10 casos publicados de EPGS foram encontrados na literatura de língua inglesa no PubMed (tabela 1). Mais da metade (n=6) foi publicada nos últimos seis anos, o que pode refletir melhora da acurácia diagnóstica ou aumento da incidência, principalmente em virtude da crescente população de imunossuprimidos. Os casos aqui relatados estavam sob imunossupressão.

Curiosamente, os casos apresentavam úlceras com maior eixo no sentido da drenagem linfática, enquanto úlceras de PG têm frequentemente formato mais arredondado. A existência de lesões satélites também ocorreu nos três casos e pode auxiliar a formulação de hipótese de esporotricose.

Embora o iodeto de potássio não seja a primeira escolha terapêutica para pacientes imunossuprimidos, ele pode ser usado como monoterapia quando há contraindicações a outros tratamentos.^{3,4} Em face da experiência nos dois primeiros casos, pelo efeito sinérgico dos fármacos e do relato

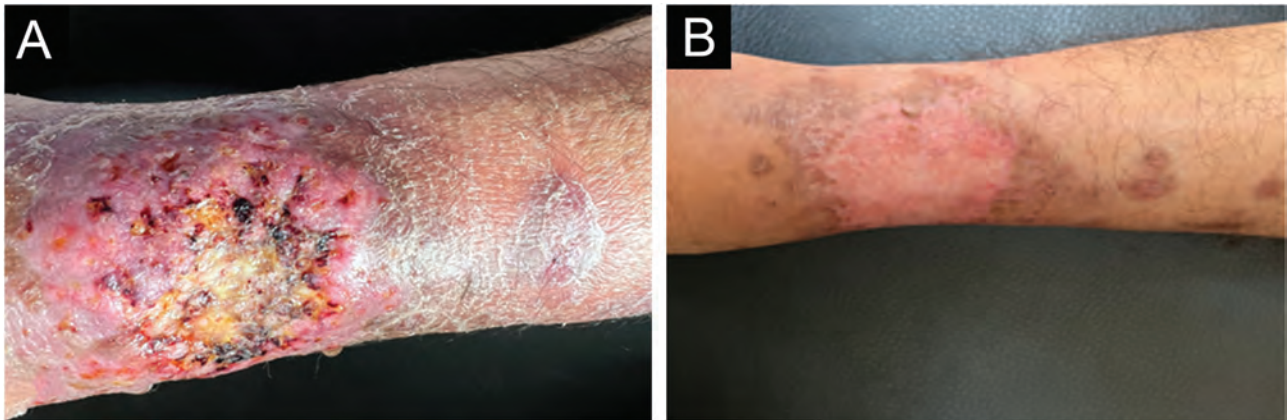


Figura 4 Esporotricose pioderma gangrenoso-símile. (A) Úlcera na perna esquerda com lesões satélites. (B) Cicatrização da lesão após quatro meses de tratamento com itraconazol e iodeto de potássio.

Tabela 1 Casos publicados na literatura (base de dados PubMed, língua inglesa até julho de 2024) e os aqui relatados

	Sexo/ idade	Imunossupressão/ comorbidades	Local das lesões	Tratamento inicial	Método diagnóstico	Tratamento	Desfecho clínico
Stroud et al., 1968 ¹	M/62	Carcinoma escamoso metastático	Antebraço D	Aguardar propedêutica, apesar da suspeita clínica de PG	Cultura de tecido +	Anfotericina B 25 mg/dia por 5 dias; adicionado iodeto de potássio por 2 dias	Óbito após 7 dias de tratamento por IRA
Spiers et al., 1986 ²	M/46	Não	Abdome	Tetraciclina, eritromicina, PDN, DDS, AZA PQT para TBC; PDN; DDS	Cultura de tecido +	Iodeto de potássio 3 g/dia	Cura clínica após 2 meses
Wan-Qing et al., 1991 ³	F/56	Corticoterapia para artrite reumatoide	Nádega e coxa E		Cultura de secreção +	Iodeto de potássio (6-8 g/dia)	Melhora clínica das lesões. Óbito após 2 semanas por pneumonia
Byrd et al., 2001 ⁴	F/59	Não	Perna D	ATB's sistêmicos, PDN, AZA e ciclosporina	Cultura de tecido + ; PAS + no AP	Itraconazol 600 mg/dia, 18 meses	Cura clínica após 3 meses
Lima et al., 2017 ⁵	F/39	Não	Abdome e braço D	PDN, imunossu- pressores infiximabe	Cultura de tecido + ; estruturas leveduriformes PAS + no AP	Anfotericina B lipossomal (400 mg/dia) 6 sema- nas + itraconazol 400 mg/dia por 12 meses	Cura clínica
Charles et al., 2017 ⁶	F/57	Obesidade e asma	Braço D	Levofloxacino, ceftriaxona, PDN, penicilina e clobetasol tópico	Cultura de tecido + ; estruturas leveduriformes PAS + no AP	Itraconazol 400 mg/dia	Melhora clínica e perda de seguimento
Takazawa et al., 2018 ⁷	M/47	Retocolite ulcerativa em uso de mesalazina	Perna D	Corticoides tópicos	Cultura de tecido + ; estruturas leveduriformes PAS + no AP	Iodeto de potássio 0,5 g por 2 semanas e 1 g por 3 semanas	Cura clínica em 5 semanas

Tabela 1 (Continuação)

	Sexo/ idade	Imunossupressão/ comorbidades	Local das lesões	Tratamento inicial	Método diagnóstico	Tratamento	Desfecho clínico
White et al., 2019 ⁸	M/62	Coronariopata	Coxa E	Cefalexina, PDN, ciclosporina, ustequinu- mabe, imunoglobulina	Cultura de tecido e hemocultura +	Anfotericina B lipossomal (5 mg/kg/dia); itraconazol 600 mg/dia; anfotericina (4 mg/kg/dia); posaconazol 300 mg/dia	Cura clínica após 6 meses
Saeed et al., 2019 ⁹	F/35	Abuso de álcool e diabetes tipo II	Pernas, braços e abdome	PDN, doxiciclina	Cultura de tecido + ; estruturas leveduriformes PAS + no AP	Anfotericina B lipossomal (5 mg/kg/dia); posaconazol 300 mg/dia; itraconazol 600 mg/dia	Cura clínica após 12 meses
Tai et al., 2020 ¹⁰	M/78	Não relatado	Braço E	Ciclosporina, micofenolato de mofetila, PDN, ustequinumabe e imunoglobulina	Cultura de tecido +	Itraconazol 200 mg/dia por 4 meses, evoluiu com insuficiência hepática e renal, iniciado iodeto de potássio	Cura clínica após 4 meses
Caso 1	F/48	Hepatite autoimune/uso de PDN e AZA	Coxa D	Antibióticos sistêmicos e metilpredniso- lona	Estruturas leveduriformes PAS + no AP; epidemiolo- gia +	Iodeto de potássio 2 g/dia por 3 meses	Melhora clínica, óbito após 3 meses por síndrome hepatorrenal
Caso 2	M/49	Artrite psoriásica, fibrilação atrial, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes <i>mellitus</i> , uso de infliximabe, sulfasalazina, prednisona, amiodarona, varfarina	Fossa antecubital D	Clindamicina e ciprofloxacino	Cultura de tecido + ; pesquisa de leveduras em PAS e Grocott negativas	Itraconazol 200 mg/dia, evoluiu com síndrome hepatorrenal, iniciado iodeto de potássio 3 g/dia	Cura clínica após 2 meses
Caso 3	M/39	Doença de Crohn em uso de metotrexato, infliximabe e loperamida	Perna E	Amoxicilina + clavulanato, clindamicina, vancomicina e cefepima, dapsona	Cultura do tecido +	Itraconazol 200 mg/dia e iodeto de potássio 2 g/dia	Cura clínica após 4 meses

PDN, prednisona; AZA, azatioprina; DDS, dapsona; ATB, antibióticos; PAS, *Periodic Acid Schiff*; AP, anatomopatológico; PQT, poliquimioterapia; TB, tuberculose; IRA, insuficiência renal aguda.

da emergência de isolados de *S. brasiliensis* resistentes a itraconazol,¹ optou-se pela associação no terceiro paciente.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Lucas Campos Garcia: Concepção, revisão crítica, escrita, revisão de literatura, aprovação final do manuscrito.

Marianne de Sousa Nunes Soares: Escrita, revisão de literatura.

Gustavo Gomes Resende: Escrita, revisão de literatura.





Luciana Baptista Pereira: Concepção, revisão crítica, escrita, revisão de literatura, aprovação final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Orofino-Costa R, Freitas DFS, Bernardes-Engemann AR, Rodrigues AM, Talhari C, Ferraz CE, et al. Human sporotrichosis: recommendations from the Brazilian Society of Dermatology for the clinical, diagnostic and therapeutic management. *An Bras Dermatol*. 2022;97:757–77.
- Stroud JD. Sporotrichosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 1968;97:667–9.
- Spier EM, Hendrick SJ, Jorizzo JL, Solomon AR. Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 1986;122:691–4.
- Liao WQ, Zang YL, Shao JZ. Sporotrichosis presenting as pyoderma gangrenosum. *Mycopathologia*. 1991;116:165–8.
- Byrd DR, El-Azhary RA, Gibson LE, Roberts GD. Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum: case report and review of 19 cases of sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:581–4.
- Lima RB, Jeunon-Sousa MAJ, Jeunon T, Oliveira JC, Oliveira MME, Zancopé-Oliveira RM, et al. Sporotrichosis masquerading as pyoderma gangrenosum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e539–41.
- Charles K, Lowe L, Shuman E, Cha KB. Painful linear ulcers: a case of cutaneous sporotrichosis mimicking pyoderma gangrenosum. *JAAD Case Rep*. 2017;3:519–21.
- Takazawa M, Harada K, Kakurai M, Yamada T, Umemoto N, Sakai T, et al. Case of pyoderma gangrenosum-like sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* in a patient with ulcerative colitis. *J Dermatol*. 2018;45:e226–7.
- White M, Adams L, Phan C, Erdag G, Totten M, Lee R, et al. Disseminated sporotrichosis following iatrogenic immunosuppression for suspected pyoderma gangrenosum. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e385–91.
- Saeed L, Weber RJ, Puryear SB, Bahrani E, Peluso MJ, Babik JM, et al. Disseminated cutaneous and osteoarticular sporotrichosis mimicking pyoderma gangrenosum. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz395.
- Tai F, Jakubovic H, Alabdulrazzaq S, Alavi A. A case of sporotrichosis infection mimicking pyoderma gangrenosum and the role of tissue culture in diagnosis: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8, 2050313X20919600.

Lucas Campos Garcia ^{a,*},
Marianne de Sousa Nunes Soares ^a,
Gustavo Gomes Resende ^b
e Luciana Baptista Pereira ^a

^a Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Departamento de Reumatologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: lucascampos@outlook.com (L.C. Garcia).

Recebido em 4 de agosto de 2024; aceito em 27 de outubro de 2024



CARTAS - TERAPIA

Crises de psoríase pustulosa generalizada (von Zumbusch) tratadas com sucesso com espesolimabe. Relato de dois casos e revisão da literatura ☆☆☆



Prezado Editor,

A psoríase pustulosa generalizada (PPG) é doença autoinflamatória grave e rara, caracterizada por eritema generalizado recorrente e pústulas estéreis que podem coalescer e formar lagos de pus.¹ Sua prevalência no Brasil é estimada entre 0,7 e 0,9 casos por 100.000 habitantes.² O tratamento da PPG é desafiador, pois os medicamentos antipsoriáticos tradicionais, incluindo os biológicos, têm evidências limitadas de eficácia na PPG. Recentemente, o biológico anti-IL36R, espesolimabe, mostrou-se promissor.¹ Este estudo relata os dois primeiros casos brasileiros de PPG tratados com espesolimabe.

Caso 1

Paciente do sexo feminino, de 27 anos de idade, relatou histórico de crises recorrentes de lesões eritematosas associadas a pústulas desde os 11 anos. Foi diagnosticada com PPG aos 21 anos, durante o 2º trimestre de gestação, quando desenvolveu quadro generalizado com sintomas sistêmicos que necessitaram de internação hospitalar; a PPG foi confirmada na histopatologia de pele. Nessa ocasião, foi iniciada ciclosporina, resultando em controle completo das lesões. Durante o seguimento ambulatorial, a ciclosporina foi suspensa em busca de alternativas para tratamento de manutenção. O uso de metotrexato demonstrou melhora do quadro; entretanto, persistiram lesões pustulosas localizadas. A indução do medicamento risanquizumabe resultou em nova crise, que foi contida pelo uso de ciclosporina. Aos 27 anos, a paciente apresentou nova crise, com eri-

tema difuso, descamação, numerosas pústulas, dor, edema, mal-estar e comprometimento significativo da qualidade de vida. Nessa ocasião, foi administrada infusão de 900 mg de espesolimabe, resultando em resposta extremamente rápida nos sintomas cutâneos e sistêmicos. Em 24 horas, todas as pústulas secaram, houve sensação de redução do edema, remissão da dor, persistindo apenas as crostas das pústulas e eritema mais leve em comparação ao dia anterior. Na visita de retorno, uma semana depois, não havia pústulas, apenas eritema nas áreas onde as lesões eram mais intensas (figs. 1 e 2). A paciente manteve remissão completa das lesões, sem aparecimento de novas lesões durante 16 semanas de seguimento.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, de 66 anos de idade, apresentou queixa de lesões eritematosas com pústulas, evoluindo para febre e disseminação das lesões na última semana. Ela relatou episódios anteriores com características semelhantes, que foram tratados com corticoides sistêmicos e antibióticos. Com base nos critérios diagnósticos do ERASPEEN (*European Rare And Severe Psoriasis Expert Network*) e histopatologia de pele, a paciente foi diagnosticada com PPG.³ Acitretina, ciclosporina e corticosteroides foram usados em sequência, sem atingir o controle clínico. Na tentativa de controlar a condição, 900 mg de espesolimabe foram administrados por via intravenosa. Uma semana após a infusão, houve resposta parcial (GPPASI = 10,2 e GPPGA = 2), e uma segunda dose de 900 mg de espesolimabe foi administrada. A paciente apresentou resposta rápida à medicação na semana seguinte (GPPASI = 3 e GPPGA = 1) e manteve remissão completa das lesões, sem crises durante 12 semanas de seguimento (figs. 3 e 4).

Discussão

A PPG é caracterizada por erupção súbita de pústulas estéreis em base eritematosa com sintomas sistêmicos.⁴ As crises da doença podem ser idiopáticas ou desencadeadas por fatores externos, como infecções, descontinuação de corticosteroides sistêmicos, gravidez e uso de certos medicamentos imunobiológicos.^{5,6} A patogênese envolve a ativação exagerada do receptor IL-36 (IL-36R). As citocinas IL-36α, IL-36β e IL-36γ ativam IL-36R, enquanto o antagonista do receptor IL-36 (IL-36Ra) modula a ação das citocinas IL-36. Essas citocinas estimulam a resposta inflamatória,

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.10.010>

☆ Como citar este artigo: Steglich R, Saboia F, Fabricio LHZ, Steglich E, Tanaka A. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) flares successfully treated with Spesolimab. Report of two cases and review of the literature. *An Bras Dermatol.* 2025;100:624–8.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil.



Figura 1 Paciente em crise antes da infusão – GPPASI = 54,2 e GPPGA = 4.

ativação de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células T.⁴ O gene *IL-36RN* codifica a proteína IL-36Ra, que contribui para suprimir a ação das citocinas IL-36. A mutação desse gene desencadeia sinalização exagerada de citocinas IL-36. Mutações nesse gene foram identificadas em casos isolados⁷ e casos familiares⁸ de PPG. O espesolimabe, um novo medicamento anti-IL36R, demonstrou eficácia no tratamento de crises de PPG e foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil em março de 2023. O estudo *Effisayil-1* mostrou que o espesolimabe eliminou todas as lesões em uma semana em 54% dos pacientes vs. 6% no grupo placebo.⁹ Uma revisão mostrou que há evidências limitadas sobre o uso de outros medicamentos biológicos para tratar PPG em comparação ao espesolimabe.¹⁰ Esse medicamento representa alternativa segura e eficiente em

comparação aos tratamentos tradicionais, como imunossuppressores e retinoides.

Conclusão

A PPG é dermatose grave que pode ser confundida com outras doenças, tornando o diagnóstico e o tratamento desafiadores. As terapias tradicionais podem causar efeitos colaterais significativos. O espesolimabe, um medicamento anti-IL36R, surge como alternativa promissora e segura no tratamento da PPG, proporcionando rápida melhora dos sintomas cutâneos e sistêmicos. É sugerido que pesquisas adicionais e a inclusão do espesolimabe em protocolos de



Figura 2 Imagens sequenciais antes da infusão; um dia; uma semana; e um mês após a infusão.



Figura 3 Paciente durante hospitalização em crise – GPPASI = 23,1 e GPPGA = 3.



Figura 4 Uma semana após duas doses de spesolimabe administradas em intervalos semanais. tratamento estabelecidos para psoríase pustulosa generalizada sejam consideradas.

Disclaimer

A Boehringer Ingelheim teve a oportunidade de revisar o manuscrito quanto à precisão médica e científica no que se refere às substâncias da Boehringer Ingelheim, bem como às considerações de propriedade intelectual

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Raquel Steglich: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Felipe Saboia: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito.

Lincoln Helder Zambaldi Fabricio: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Eoda Steglich: aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados.

Anber Tanaka: Aprovação da versão final do manuscrito; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Raquel Steglich: Abbvie – palestrante; Boehringer-Ingelheim – palestrante; Janssen – conselho consultivo, palestrante.

Felipe Saboia: Nenhum.

Lincoln Fabricio: Abbvie – palestrante, investigador; Bayer – palestrante; Bioderma – palestrante; Biolab – palestrante; Galderma – palestrante; Hypera Pharma – palestrante; Isdin – palestrante; Janssen – palestrante, investigador; La Roche-Posay – palestrante; LEOpharma

– palestrante; Pfizer – palestrante; GSK – palestrante; Novartis – palestrante, investigador; Sanofi – palestrante, investigador; Ache – palestrante.

Eoda Steglich: Nenhum.

Anber Tanaka: Abbvie – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; Boehringer-Ingelheim – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; Eli-Lilly – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; Janssen – conselho consultivo, consultor, palestrante; Leo Pharma – conselho consultivo, consultor, palestrante; Novartis – conselho consultivo, consultor, palestrante, investigador; UCB Biopharma – conselho consultivo, consultor, palestrante; Pfizer – palestrante, conselho consultivo; Sanofi – palestrante.

Referências

1. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385:2431–40.
2. Duarte GV, Esteves de Carvalho AV, Romiti R, Gaspar A, Gomes de Melo T, Soares CP, et al. Generalized pustular psoriasis in Brazil: a public claims database study. *JAAD Int*. 2022;6:61–7.
3. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, Kingo K, Smith C, Barker JN, ERASPE Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1792–9.
4. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:907–19.
5. Dai YX, Chen CC. Flare-up of pustular psoriasis after ustekinumab therapy: case report and literature review. *Dermatol Sin*. 2018;36:222–5.
6. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:233–40.
7. Onoufriadi A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pulabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2011;9(89):432–7.
8. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;18(365):620–8.
9. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385:2431–40.
10. Puig L, Fujita H, Thaçi D, Zheng M, Hernandez Daly AC, Leonardi C, et al. Current treatments for generalized pustular psoriasis: a narrative summary of a systematic literature search. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14:2331–78.

Raquel Steglich ^a, Felipe Saboia ^{b,*},
Lincoln Helder Zambaldi Fabricio ^b, Eoda Steglich ^a
e Anber Tanaka ^b

^a Departamento de Dermatologia, Universidade Regional de Joinville, Joinville, SC, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: fpsaboia@gmail.com (F. Saboia).

Recebido em 28 de agosto de 2024; aceito em 20 de outubro de 2024

CARTAS - TERAPIA

Síndrome de Stevens-Johnson desencadeada por pembrolizumabe^{☆,☆☆}

Prezado Editor,

A imunoterapia representa avanço importante na terapia de neoplasias malignas, tendo sido o melanoma sua primeira liberação, ganhando com o passar do tempo outras indicações. Seu princípio terapêutico é a ativação de linfócitos-T, retirando sua inibição com anticorpos monoclonais voltados a proteínas ou receptores com efeito inibidor.¹ O Nobel de Medicina de 2018 foi agraciado aos



descobridores dessa possibilidade de liberar células-T no tratamento oncológico, iniciando uma nova era.

Em 2011, ipilimumabe (um anticorpo anti-CTLA-4) foi aprovado para o tratamento de melanoma metastático, seguido pela aprovação de nivolumabe e pembrolizumabe em 2014 (ambos anti PD-1), todos para melanoma.¹ Posteriormente, houve liberação para outras neoplasias, bem como da terapia combinada de dois anticorpos, com efeito somatório, como ipilimumabe + nivolumabe para melanoma em 2015.¹

Seus efeitos adversos ocorrem da agressão de tecidos não neoplásicos pelas células T ativadas, sendo mais comum tireoidite (em 10% dos pacientes recebendo anti-PD-1 e até 20% na terapia combinada de ipilimumabe + nivolumabe),

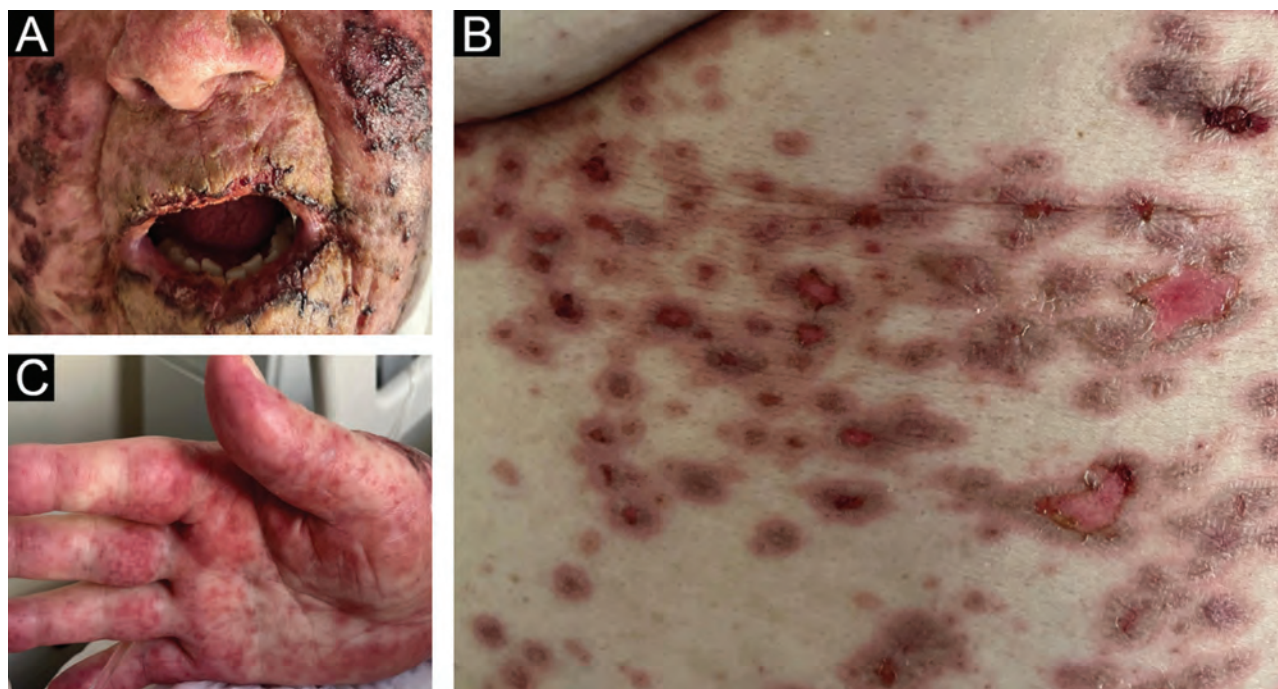


Figura 1 (A) Erosões na mucosa labial e regiões malares. (B) Lesões palmares. (C) Lesões em alvo no abdome.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.08.011>

☆ Como citar este artigo: de Almeida Jr HL, Sartori DS, Paganelli A, Sias KFB, Capuá LC, Farezin DC. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome. An Bras Dermatol. 2025;100:629–33.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

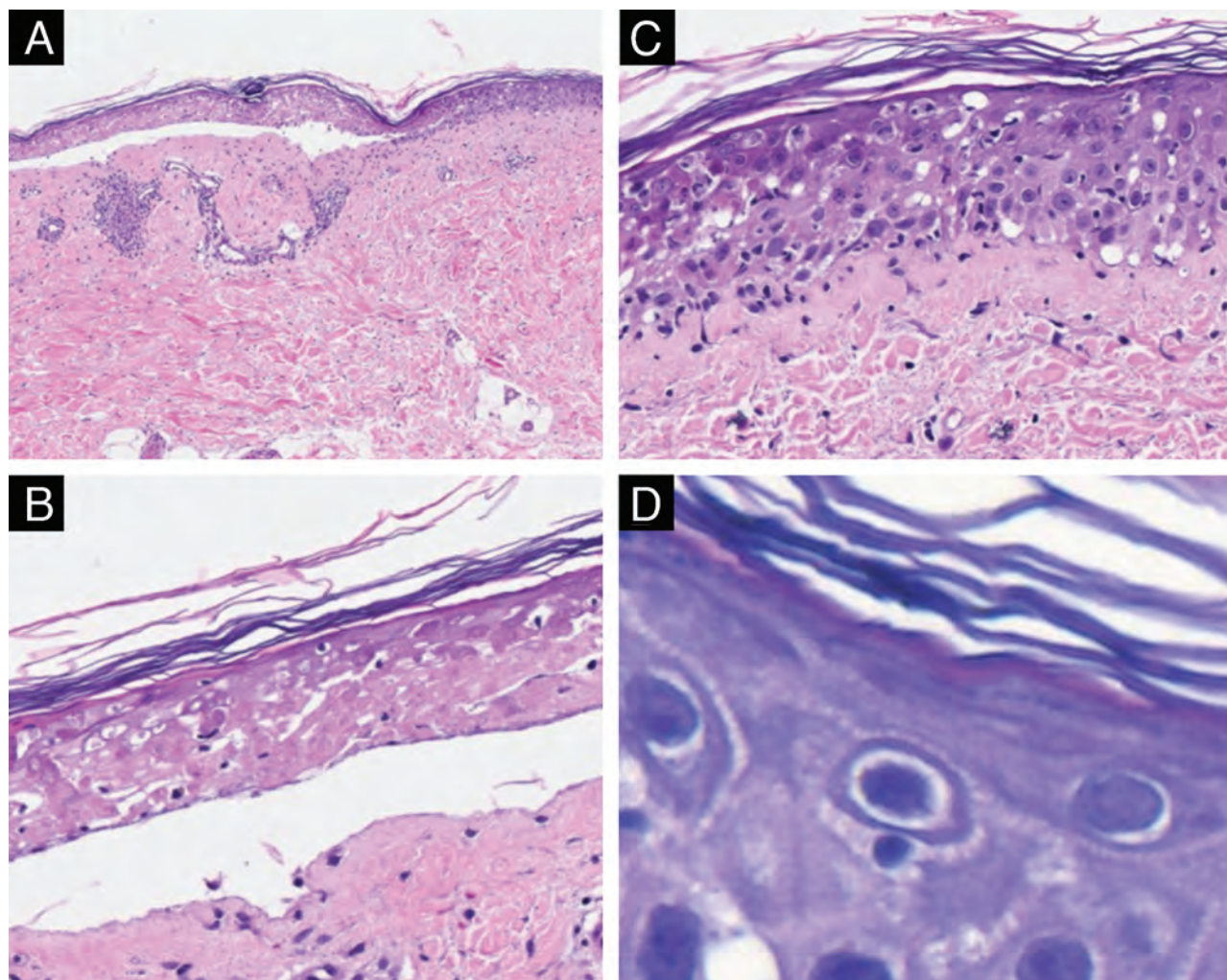


Figura 2 Microscopia óptica com Hematoxilina & eosina. (A) Descolamento epidérmico e discreto processo inflamatório na derme ($\times 100$). (B) Detalhe da necrose epidérmica no centro da lesão ($\times 200$). (C) Detalhe da borda da lesão com necrose isolada de queratinócitos e exocitose linfocitária ($\times 200$). (D) Satelitose linfocitária na borda da lesão ($\times 400$).

hipofisite (5% a 10% dos pacientes, mais comum com ipilimumabe) e insuficiência adrenal.² Colite, manifestações reumatológicas (lembrando artrite reumatoide, polimialgia reumática, polimiosite e síndrome de Sjögren), neurológicas e cardíacas (miocardite apresenta alta mortalidade nesses pacientes) também são descritas.

A pele também pode ser envolvida, com manifestações variando desde prurido a exantemas, psoríase, líquen plano, penfigoide bolhoso e até reações graves no espectro Stevens-Johnson/Lyell.^{2,3} Vitiligo é mais comum em pacientes tratados de melanoma, sugerindo imunidade contra melanócitos neoplásicos e epidérmicos.²

Descrevemos uma paciente de 83 anos, do sexo feminino, previamente hipertensa, com histórico de excisão de timoma em 2022. Dois anos após, apresentou lesão vegetante no calcanhar direito, cujo exame histológico demonstrou neoplasia maligna indiferenciada, estendendo-se ao derma reticular; o exame imuno-histoquímico (IHQ) foi positivo para marcadores melanocíticos, confirmando melanoma. Dada a dificuldade da abordagem cirúrgica, foi

indicada terapia com pembrolizumabe pela oncologia. Dez dias após o início do tratamento, a paciente apresentou dor na cavidade oral com surgimento de crostas (fig. 1A). Havia também lesões palmares (fig. 1B) e, com a disseminação do quadro, surgiram lesões em alvo, com erosão central (fig. 1C).

Em função desse quadro, a paciente foi internada recebendo terapia com corticoide sistêmico. Apesar da terapêutica e do uso de antibióticos sistêmicos, a paciente evoluiu para sepse e êxito letal.

Foi realizada biópsia de lesão cutânea, na qual se observou necrose proeminente da epiderme com seu descolamento (fig. 2A). Em exame detalhado, identificou-se necrose epidérmica na área da bolha (fig. 2B). Na transição para a área não afetada, havia necrose de queratinócitos e presença de inúmeros linfócitos na epiderme (fig. 2C), e em grandes aumentos várias figuras de satelitose foram vistas nessa mesma área (fig. 2D). A derme exibiu escasso infiltrado inflamatório perivascular linfocitário.

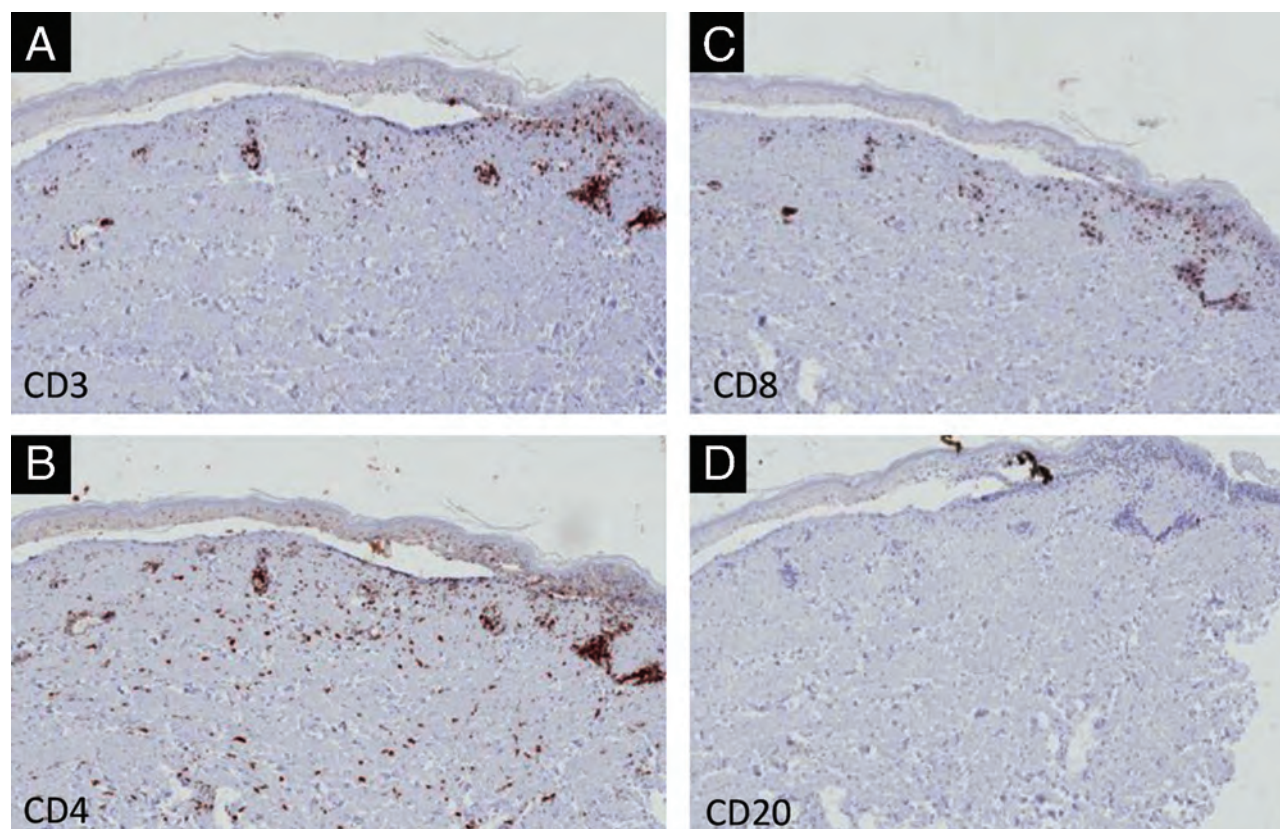


Figura 3 Imuno-histoquímica – pequeno aumento ($\times 40$) com discreto infiltrado dérmico com positividade para células CD3, CD4 e CD8 (A-C), com negatividade para CD20 (D).

À IHQ com anticorpos anti-CD3, CD4, CD8 e CD20, com intuito de identificar os subtipos de linfócitos envolvidos, observou-se com pequenos aumentos discreto infiltrado dérmico com a expressão de células CD3, CD4 e CD8 positivas, sendo negativas com o anticorpo CD20 (fig. 3). O exame detalhado demonstra que o infiltrado na derme é intenso com células CD3 e CD4 positivas e menos intenso com células CD8 (fig. 4). Na epiderme, o infiltrado é mais intenso por células CD3 positivas seguido por células CD8 positivas (fig. 4). Os resultados com o marcador de linfócitos B, anti-CD20, foram negativos.

Dada a possibilidade clínica de pênfigo paraneoplásico, foram realizadas imunofluorescências indiretas em bexiga de rato e pele normal, as quais foram negativas.

Há inúmeros relatos de síndrome de Stevens-Johnson associada ao uso de pembrolizumabe e de maneira semelhante à paciente relatada, alguns com somente uma dose da imunoterapia;⁴⁻⁷ porém, há relatos inclusive após a nona dose.⁸ Também há relatos com outros anticorpos monoclonais utilizados em imunoterapia.

Nossos achados histológicos são semelhantes aos descritos, com necrose epidérmica e pouco infiltrado dérmico.⁹ Há somente um relato de IHQ, demonstrando predomínio de células CD8, em leve discordância com nossos achados de predominância epidérmica de células CD3 juntamente com CD8 positivas; a proteína CD3 participa da ativação das células CD8 positivas, podendo haver sua coexpressão.⁹ É necessário exame de mais casos com IHQ para melhor compreensão desses achados.

A satelitose encontrada neste caso é característica de afecções mediadas por células-T, como na doença enxerto-hospedeiro, e demonstra histologicamente a ativação das células T pela imunoterapia.¹⁰

Os achados de IHQ confirmam a agressão epidérmica por células de linhagem T.

Os relatos da literatura de síndrome de Stevens-Johnson por pembrolizumabe têm neoplasias de base, desfechos e intensidades variadas, inclusive com associação com outras enfermidades autoimunes,^{7,8} as quais podem contribuir para a gravidade dos casos, devendo dermatologistas estar atentos a essas possibilidades.

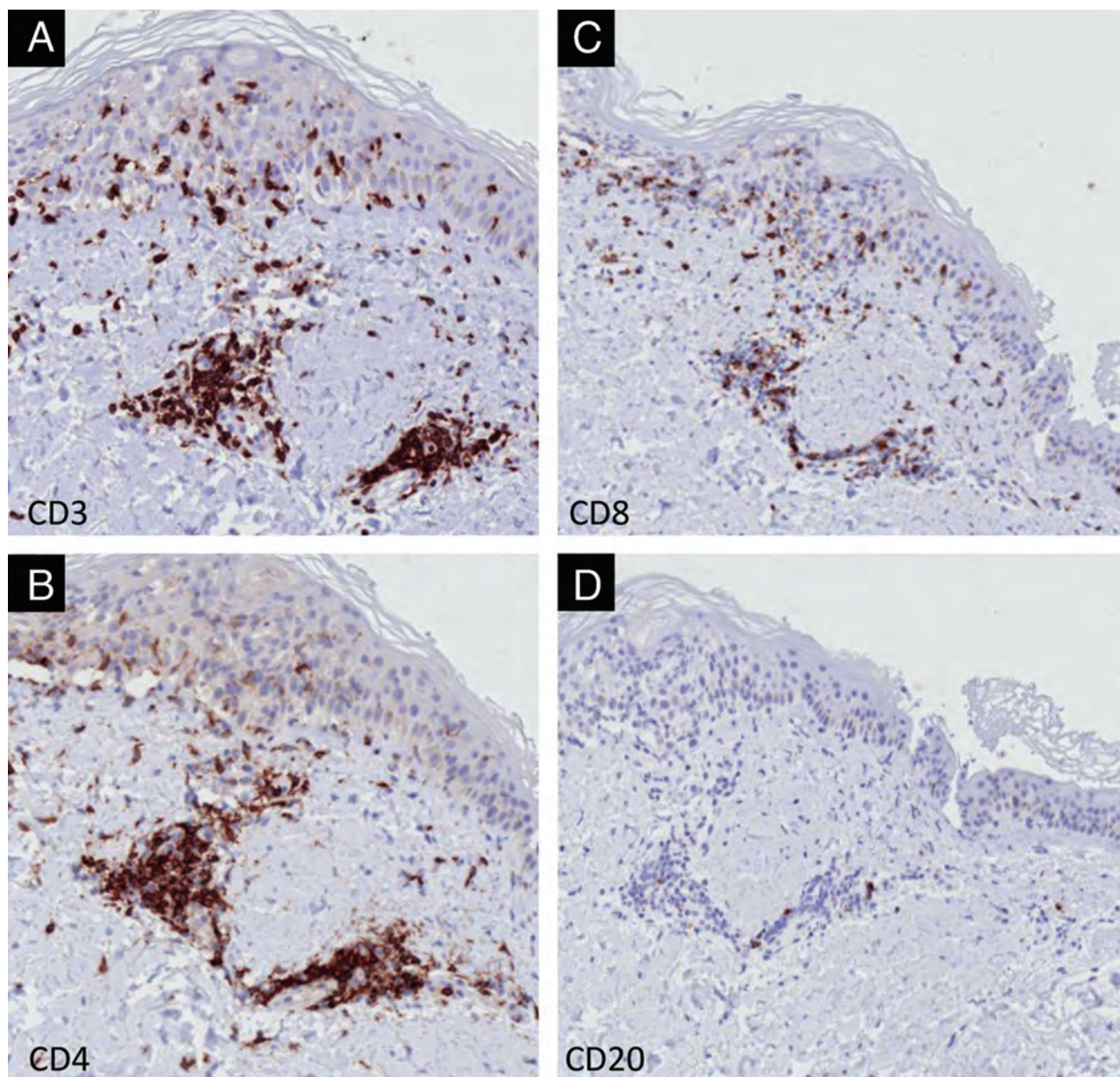


Figura 4 Imuno-histoquímica – detalhe ($\times 400$) demonstrando maior positividade na derme de CD3 e CD4 (A e B) e na epiderme para CD3 (A) e CD8 (C). Negatividade para CD20 (D).

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Hiram Larangeira de Almeida Jr: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Debora Sarzi Sartori: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Aline Paganelli: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Karen Francisca Borges Sias: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos

estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Luísa Coelho Capuá: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.







Darlan Cleerson Farezin: Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. *Cancer Discov.* 2018;8:1069–86.
2. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19:254–67.
3. Watanabe T, Yamaguchi Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol.* 2023;14:1071983.
4. Ryu S, Jun I, Kim TI, Seo KY, Kim EK. Pembrolizumab-induced Stevens-Johnson syndrome with severe ocular complications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30:1533–5.
5. Sandhu M, Kc B, Bhandari J, Gambhir HS, Farah R. Pembrolizumab-associated Stevens-Johnson syndrome in a patient with metastatic non-small cell lung cancer: a case report. *Cureus.* 2023;15:e41439.
6. Oguri T, Sasada S, Shimizu S, Shigematsu R, Tsuchiya Y, Ishioka K, et al. A case of Guillain-Barré syndrome and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrosis overlap after pembrolizumab treatment. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9, 23247096211037462.
7. Cao J, Li Q, Zhi X, Yang F, Zhu W, Zhou T, et al. Pembrolizumab-induced autoimmune Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with myositis and myocarditis in a patient with esophagogastric junction carcinoma: a case report. *Transl Cancer Res.* 2021;10:3870–6.
8. Hwang A, Iskandar A, Dasanu CA. Stevens-Johnson syndrome manifesting late in the course of pembrolizumab therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25:1520–2.
9. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME, Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: a review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:1130–43.
10. Shulman HM, Cardona DM, Greenson JK, Hingorani S, Horn T, Huber E, et al., NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:589–603.

Hiram Larangeira de Almeida Junior ^{a,*},
 Debora Sarzi Sartori ^b, Aline Paganelli ^c,
 Karen Francisca Borges Sias ^b, Luísa Coelho Capuá ^d
 e Darlan Cleerson Farezin ^d

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelota, RS, Brasil

^b Hospital Escola, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

^c Laboratório Centro de Anatomia Patológica (CAP), Pelotas, RS, Brasil

^d Faculdade de Medicina, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: hiramalmeidajr@hotmail.com (H.L. Junior).

Recebido em 15 de julho de 2024; aceito em 25 de agosto de 2024



Anais Brasileiros de Dermatologia
Maio / Junho 2025

Impresso em junho de 2025



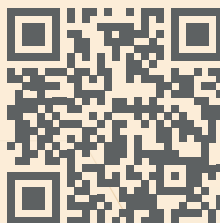
TERADERM

DA SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA

04 E 05 DE JULHO DE 2025

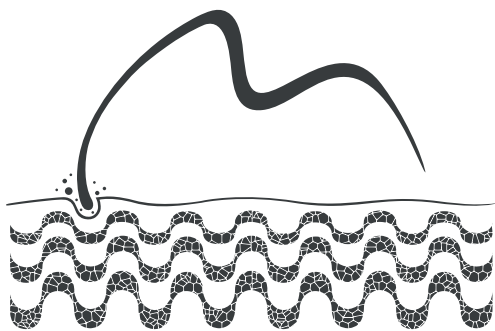
CENTRO DE CONVENÇÕES FREI CANECA - SP

**TRADIÇÃO E INTERATIVIDADE NO MAIOR EVENTO
EM TERAPÊUTICA DERMATOLÓGICA**



AS VAGAS SÃO LIMITADAS. NÃO FIQUE DE FORA!





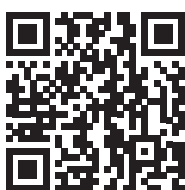
**78° CSBD
RIO 2025**

Sociedade Brasileira
de Dermatologia

O maior evento dermatológico do país desembarca no **Rio de Janeiro**

PROGRAME-SE E GARANTA SUA VAGA!

03 a 06 de setembro de 2025



www.dermato2025.com.br

